

منشورات الجامعة الأردنية
عمادة البحث العلمي

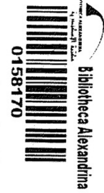
جراحة الغدد الصماوية
الدرقية والدريقية

تأليف

أورلو هـ. كلارك
أستاذ الجراحة، دائرة الجراحة
المركز الطبي، جامعة كاليفورنيا

ترجمة

د. أحمد شيخ السروجية




عمان - الأردن
١٤١٣هـ — ١٩٩٢م

اهداءات ١٩٩٨
المعهد الدبلوماسي الأردني
الأردن

منشورات الجامعة الأردنية
عمادة البحث العلمي
١ / ٩٢

جراحة الغدتين الصماوين الدرقية والدريقية

تأليف

أورلو هـ. كلارك

أستاذ الجراحة، دائرة الجراحة
المركز الطبي، جامعة كاليفورنيا

ترجمة

د. أحمد شيخ السروجية

كلية الطب / الجامعة الأردنية

عمان - الأردن
١٤١٣هـ - ١٩٩٢م



٦١٧,٥٣٩٥

كلا كلارك، أورلو هـ

جراحة الغدتين الصماوين: الدرقية والدريقية/ تاليف أورلو هـ كلارك؛ ترجمة احمد شيخ السروجية ـ عمّان: الجامعة الأردنية، ١٩٩٢.

٥٨٤ ص ـ: صور توضيحية ـ (منشورات الجامعة الأردنية؛ ١/٩٢). ر.إ (٣٦٠/٦/١٩٩٠).

١. غُدد درقيّة ـ جراحة. ٢. جراحة موضعيّة.

أ ـ أحمد شيخ السروجيّة، مترجم. ب ـ العنوان. جـ ـ السلسلة.

تمت الفهرسة بمعرفة المكتبة الوطنية

University of Jordan Publications
Deanship of Academic Research

1/92



ENDOCRINE SURGERY *of the* THYROID *and* PARATHYROID GLANDS

ORLO H. CLARK, M.D.

Professor of Surgery, Department of Surgery,
University of California Medical Center;
Surgical Service, Veterans Administration Hospital,
San Francisco, California

With 211 *illustrations*
including 87 *in color*

The C. V. Mosby Company

ST. LOUIS • TORONTO • PRINCETON 1985



1413 Ah / 1992
Amman - Jordan

منشورات الجامعة الأردنية
عمادة البحث العلمي

الإشراف العام

أ. د. همام بشارة غصيب
(عميد البحث العلمي)

التحرير

ابراهيم محمود الحسنات   حيدر عبد المجيد المومني

جرائم الشيوعيين الصهاينة
الدولية والتاريخية

ترجمة د. أحمد شيخ السروجية

تاريخ استلام المخطوط: ٥/ ١٠/ ١٩٨٨ .
تاريخ قبوله: ٢٠/ ٨/ ١٩٨٩ .
دفع إلى المطبعة بصيغته النهائيّـة في: ٢٩/ ٩/ ١٩٩٢.

صدر هذا الكتاب في: ربيع الثاني ١٤١٣هـ / تشرين الأول ١٩٩٢م

المشَاركون

جون س. هابيل، M.D.

أستاذ مساعد سريري، دائرة علم الأمراض،
جامعة كاليفورنيا، سان فرانسيسكو،
مدير مساعد، عيادة رشف الابرة الدقيقة،
سكرامينتو، كاليفورنيا

لورانس أ. جافين، M.D.,F.R.C.P.,F.A.C.P.

أستاذ مشارك، دائرة أمراض الغدد الصماء والاستقلاب،
جامعة كاليفورنيا،
طبيب، مركز طبي هيئة المحاربين القدماء،
سان فرانسيسكو، كاليفورنيا

فرانسيس س. جرينسبام، M.D.

أستاذ سريري في الطب والاشعة،
رئيس عيادة الغدة الدرقية، جامعة كاليفورنيا،
طبيب، مستشفى وعيادات جامعة كاليفورنيا،
سان فرانسيسكو، كاليفورنيا

تيودور ر. ميللر، M.D.

أستاذ مشارك سريري في علم الأمراض، رئيس علم الخلو يات،
دائرة علم الأمراض، مركز طبي جامعة كاليفورنيا،
سان فرانسيسكو، كاليفورنيا

باسيل رابابورت، M.D., Ch.B.

أستاذ مشارك، جامعة كاليفورنيا،
طبيب ورئيس العيادة الخارجية للغدد الصماء والاستقلاب،
سان فرانسيسكو، كاليفورنيا
تقديم (دكتور ابراهيم سلطي)

محتويات الكتاب

الباب الأول : وظائف الغدة الدرقيّـة وفحص المهام الدرقيّـة	١٥
(لاري أ.جافن)	
الباب الثاني : المعالجة الطبية للدراقات العقيدية	٧١
(فرانسيس س.جرينسبان)	
الباب الثالث : العُقيْـدات الدرقيّـة والسرطان الدرقيّ	١٠٥
الباب الرابع : سرطان الدرقيّـة اللّـبّـي	١٥٧
الباب الخامس : الفرط الدرقيّ	١٧٩
الباب السادس : القصور الدرقي	٢٣٧
(باسل ربابوبورت)	
الباب السابع : الفرط الدريقيّ	٢٨١
الباب الثامن : فرط الدريقيّـة الثانويّ	٣٨١
الباب التاسع : المعالجة الجراحية	٤٠٥
الباب العاشر : رشف الإبرة الدقيقة للعقيدة الدرقيّـة: تطبيقات سريريّـة	٤٣٩
(جون س.هابيل، تيودور ر.ميللر)	
الفهرس	٥٣١

جِرَاحَةُ الغُدَّتَيْنِ الصَّمَّاوَيْنِ
الدَّرَقِيَّةِ والدُّرَيْقِيَّةِ

تقديم

من المتّفق عليه، أنّ من أهم الصعوبات التي تعترض تنفيذ القرار بتعليم الطب باللغة العربية، هو عدم توافر سوى القليل جداً من المراجع والكتب والدوريّات العالمية المترجمة إلى العربية. وكل من أوْلى هذا الموضوع الاهتمام الجدّي، سرعان ما يؤمن ويسعى لضرورة الإسراع بتكثيف الجهود لتحقيق هذه المستلزمات، علماً أنّ انجازها بالشكل اللّائق يتطلّب جهداً خارقاً في الترجمة الدقيقة لأحدث الكتب والنشرات بحيث تؤمن المعلومات الجديدة، وتعتمد أنسب المصطلحات المتفق عليها أو المستحدثة.

إنّ إنجاز الدكتور أحمد شيخ السروجيّة في ترجمة كتاب جراحة الغدّتين الصمّاويْن، الدرقيّة والدّريقيّة، يأتي كمثال جيّد على ما هو مطلوب في تأمين مرجع قيّم في أحد حقول الاختصاص - وحبذا لو تعمّمت التجربة على كافة فروع الاختصاصات الطبيّة والجراحية.

لقد حرص المترجم أن يضع النص العربيّ للكتاب بأسلوب واضح سهل الاستيعاب، فجاءت المعلومات، حتى التفصيليّة منها، دقيقة ومستمدّة من أحدث التطوّرات في علم الغدّتين الدرقيّة والدّريقيّة، مما يعمّم فائدة الكتاب ليس فقط على الطالب والطبيب المتمرّن، بل أيضاً على أصحاب الاختصاص في حقل طب وجراحة الغدد الصمّاء.

إنّ إغناء المكتبة الطبيّة العربيّة بهذا الكتاب القيّم سيكون حافزاً لكافة أساتذة الطبّ العرب على الاقتداء بهذا الانجاز وتكرار هذه التجربة في غيره من حقول الطبّ كافّة.

الدكتور ابراهيم سلطي
أستاذ الأمراض الباطنية والغدد الصمّاء
الرئيس المنتدب
الجامعة الأمريكية في بيروت

مقدمة المترجم

إيماناً مني بالدور الذي تؤدّيه اللغة القوميّة في تقدّم الناطقين بها، سواء أكان ذلك في الحقل الفنّيّ أم الأدبيّ أم العلميّ، قمت بنقل هذا الكتاب المتخصّص إلى اللغة العربيّة؛ إذ إن الواجب القوميّ يحتم علينا، كل في حقل اختصاصه، أن نشارك في إغناء اللغة العربيّة بأحدث ما وصل إليه العلم في مصادره المختلفة.

إن اختياري لهذا الكتاب ينبع من اهتماماتي المتخصّصة في موضوعه، ومن أن أمراض الغدة الدرقية شائعة في ممارساتنا الطبّية في مختلف التخصّصات الجراحيّة أو الطبّية، كما أن تشخيص أمراض الغدد الدريقيّة يتمّ الآن بسهولة نسبية أكثر من ذي قبل، فقد عالجنا في السنوات الأخيرة عدداً من المصابين بفرط الدريقيّة الأولى المتقدّم، ونتوقع أن يزداد تشخيص هذا المرض في مراحله المبكّرة لأن وسائل التشخيص الحديثة أصبحت متوافرة لدينا، ولأن زيادة عدد المرضى الذين يتلقون ديالاً صفاقياً أو دموياً أدّت إلى حدوث فرط الدريقيّة الثانوي واستفحاله إلى درجة تستدعي المعالجة الجراحيّة.

لقد توخيت في تعريب هذا الكتاب الاهتمام بالمعنى وحرصت على ألا أبتعد كثيراً عن النص. واعتمدت في اختيار المصطلحات على المعجم الطبّي الموحّد قدر الامكان وإن كان هناك اختلافات بسيطة اجتهدت فيها. وأثبت المصطلح الأجنبي بجانب العربي عندما ورد للمرة الأولى وكررته عندما شعرت بالحاجة إلى ذلك. واستخدمت المصطلح الأجنبي معرباً عندما شعرت بأنه يوضح المعنى المقصود بصورة أفضل.

لقد اكتمل تعريب هذا الكتاب بتشجيع من كثير من الزملاء، وفي مقدمة من يستحقون الشكر الأستاذ الدكتور كامل العجلوني الذي قرأ النص المعرب كله ناقداً وناصحاً ومحققاً، فكان لعونه ونصحه أكبر الفضل في إنجاز تعريب هذا الكتاب. وأشكر الأستاذ الدكتور مصلح الطراونة على ما أبداه من ملاحظات على الباب العاشر. وأشكر أيضاً الأستاذ الدكتور حسين عطوان والدكتور محمد حسن عواد اللذين دققا الكتاب بعد نقله إلى العربية حتى خرج على هذه الصورة.

ولا يفوتني أن أقدّم شكري الى عمادةِ البَحثِ العلميّ في الجامعة الأردنيّة التي وافقت على نشر هذا الكتاب، وأتقدّم بالشكر أيضاً الى أسرة مطبعة الجامعة الأردنيّة التي بذلت الوقت والجهد الحثيثيْن في إخراج هذا الكتاب.

مقدّمة المؤلف

لقد ازداد الاهتمام بجراحة الغدد الصماء ازدياداً كبيراً خلال السنوات العشر الأخيرة، إذ لم يسمح تطوّر المقايسات المناعيّة الشعاعيّة ومقايسات المستقبلات الشعاعيّة بفهم اضطرابات الغدد الصمّاء بشكل أفضل فقط، ولكنه، إضافة إلى فحوصات الاستقصاء الدموية الروتينيّة، أدّى إلى وضع التشخيصات المبكّرة. و يقدّم هذا الكتاب وجهة نظر المؤلف ومشاركيه في اضطرابات الغدتيْن الدرقيّة والدريقيّة، معتمدين في ذلك على الخبرة السريريّة الكبيرة والفهم الواضح للفسيولوجيا المرضيّة الضمنيّة لهذه الاضطرابات. و يقدّم هذا الكتاب التفصيلات العمليّة المتعلّقة بأخذ القرارات التي تشمل انتقاء المرضى للمعالجة الجراحيّة، واختيار العمليّة الجراحيّة المناسبة، وتقييم مخاطرها وفوائدها المتوقّعة، ومعالجة المرضى في أثناء فترة ما بعد العمليّة. كما يصف أيضاً النواحي الفنيّة التي تتعلّق باجراء هذه العمليّات.

إن أهميّة هذا الكتاب لا تنحصر في اختصاصيي الجراحة العامّة فقط، بل تتعدى ذلك لتشمل جميع الأطبّاء الذين يعالجون المرضى باضطرابات الغدتيْن الدرقيّة والدريقيّة.



الباب الأول

وظائف الغدة الدرقية وفحص المهام الدرقية

THYROID PHYSIOLOGY AND TESTING THYROID FUNCTIONS

لاري أ. جافن

Larry A. Gaven

وظائف الغدّة الدرقيّة وفحص المهام الدرقيّة

THYROID PHYSIOLOGY AND TESTING THYROID FUNCTIONS

تفرز خلايا الغدة الدرقية الجريبيّة follicular هورموني التيروكسين (ت ٤) و ٥، ٣، ٣ ثلاثي يود التيرونين (ت٣)، اللذين يهيمنان على النموّ الطبيعيّ والنشوء عند الاطفال، و ينسّقان مدى واسعاً من الأحداث الاستقلابيّة عند البالغين. وإن اختيار وتفهّم المهارات السريريّة والفحوصات المخبريّة وتطبيقها، تسمح للطبيب أن يعالج مرضاه المصابين بالاضطرابات الدرقيّة على أفضل وجه.

النشـوء DEVELOPMENT

تشتقّ خلايا الغدّة الدرقيّة الجريبيّة من جذر أديمي باطنيّ وسطيّ median entodermal downgrowth من الجيبين البلعوميين الأوّل والثّاني 1st and 2nd pharyngeal pouches . وتنفصل هذه الخلايا من ارتباطها البلعوميّ تماماً قبيل الاسبوع الخامس من الحمل، وتهاجر إلى اسفل. وتلتحم في أثناء الهجرة مع الخلايا جنب الجريبيّة parafollicular المشتقة من جسم نهاية الخيشوم ultimobranchial body . و يتمّ النموّ قبيل نهاية الأ ثلوث الأ وّل من الحمل، فبهذا الوقت تتمركز الغدّة الدرقيّة بمستوى الحلقتين الرغاميتين الثانية والثالثة. وتتكوّن الغدّة الدرقية من فصّين جانبيين يربطهما برزخ يقع أسفل الغضروف الحلقيّ مباشرة. وتزن عند البالغين ما بين ١٥ ــ ٢٠غم. وتكوّن الجريبة follicle الوحدة الوظيفية الأساسية للغدة الدرقية، وتحتوي الغدة على العديد من هذه الأكياس الظهاريّة epithelial sacs التي تختزن فيها الهورمونات الدرقيّة على شكل مادة غروانيّة colloid. إن الخلية الجريبيّة التي تشكّل جدار الكيس، مكعّبة وهي خاملة، وعموديّة وهي نشطة. وتنفرد الغدة الدرقيّة من دون الغدد الصمّاء، لأنها

تستعمل اليود في تركيب الهورمون، وتستطيع تخزين حاجة مائة يوم منه. ويحيط بالغدة محفظة capsule واضحة المعالم من النسيج الضام.

تنظيم مهام الغدة الدرقية REGULATION OF THYROID FUNCTIONS

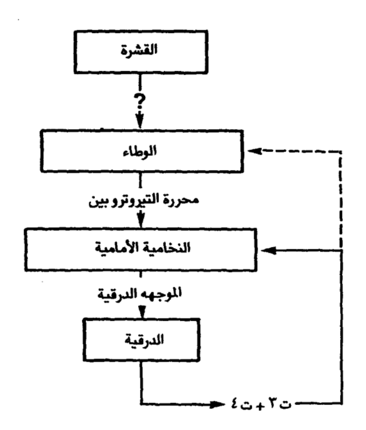
لقد تطوّرت آليّة ضبط محكمة الدقة للمحافظة على إمداد ثابت من الهورمون الدرقيّ إلى الأنسجة المحيطيّة peripheral tissues، إذ ينسق انتاج الهورمون الدرقيّ بآلية ضبط تجاوبيّة feedback control mechanism من الوطاء والنخاميّة. وفوق ذلك، تمتلك الغدة الدرقيّة آلية تنظيم ذاتية داخلية تضبط محتوى اليود العضويّ في الغدة بما يتناسب عكسياً مع تكوين الهورمون. وهكذا يتمّ تنظيم الوسط الاستقلابيّ باحكام، بواسطة توجيه دقيق ولكنه مرن، لإفراز الغدة الدرقيّة.

محور الوطاء ــ النخاميّة ــ الدرقيّة
HYPOTHALAMUS-PITUITARY-THYROID AXIS

إن العلاقة التجاوبية بين انتاج الهورمون الدرقي والإفرازات الخاصّة للوطاء والنخاميّة موضحة في الشكل ١ ــ ١، إذ تنسق الموجهة الدرقيّة TSH التي تفرزها النخاميّة الأماميّة إنتاج الهورمون الدرقيّ. كما ينسق كل من هورموني الدرقيّة ت٣ و ت٤ ومحرّرة التيروتروبين TRH التي يفرزها الوطاء، افراز الموجهة الدرقيّة TSH، إذ يحبط هورمونا الدرقيّة إنتاج الموجهة الدرقيّة من النخاميّة، بينما تحفز محررة التيروتروبين TRH إفرازها. و يبدو أن هورموني الدرقيّة يحدثان التنظيم التجاوبيّ لافراز الموجهة الدرقيّة TSH، في حين أن محرّرة التيروتروبين TRH تحدّد نقطة بدايته.

ومحررة التيروتروبين ببتيد ثلاثي (أميد البيروجلوتاميل هستدايل برولين)، وتتكون في النواتين فوق البصرية وجنب البطينية في الوطاء، ثم تنتقل إلى النخاميّة الأماميّة عن طريق الجهاز الوريديّ البابي للنخاميّة. وهي تنشط خلايا التيروتروف حتى تكوّن وتفرز الموجهة الدرقية، بواسطة عملية يبتدئها أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي AMP cyclic.

ولم تتحدد تماماً الآلية التي بواسطتها يحبط هورمونا الدرقية تكوين وإفراز الموجهة الدرقية بعد. فهما لا يعملان كمعاكسين مباشرين لمحررة التيروتروبين، بل بواسطة



الشكل ١ ـ ١

محور الوطاء ـ النخاميّة الدرقيّة. تحبط الهورمونات الدرقيّة (ت٤ وت٣) إفراز الموجهة الدرقيّة TSH من النخاميّة. ويمكن ان يتم التنسيق على مستوى الوطاء بإحباط محررة التيروتروبين TRH. ومن المحتمل ان ينظّم إفراز محررة التيروتروبين بواسطة منبهات عصبيّة تأتي من مراكز أعلى في المخ.

تكو ين بروتين محبط. وتنفذ هذه الاستجابة مستقبلات نوو ية ذات ألفة عالية إلى هورموني ت٣ و ت٤. فكل من ت٣ المصلي و ت٣ المشتق من ت٤ داخل النخامية ينسقان عمليّة إلاحباط هذه[٢٥، ٢٩، ٣٠].

و ييسر هذا التنظيم المتكامل لافراز الموجهة الدرقية (تيروترو بين)، استجابة سريعة مرنة للاحتياجات الاستقلابيّة. فالزيادة الصغيرة في مستوى هورموني الدرقية المصليين ضمن مدى سوي الدرقية euothyroid، تقلل استجابة إفراز الموجهة الدرقية إلى تأثير محررة التيروترو بين TRH بصورة فعّالة. أما محبطات إطلاق الهورمونات الدرقية (كاليوديد) فإنها ترهف حس هذه الاستجابة، ومن ثم يثبت مستوى الهورمون الدرقيّ العاديّ في المصل.

التنظيم الذاتي للدرقيةTHYROID AUTOREGULATION

بالرغم من أن الموجهة الدرقية هي المنظم الأعظم لتكوين وإطلاق الهورمون الدرقي، فإنه واضح أيضاً أن الغدة الدرقية تمتلك جهاز تنظيم ذاتي يساعد على تحقيق مخزون ثابت من الهورمون الدرقي، إذ ترتبط التقلبات في تزويد الغدة باليوديد مع التغيرات في عبوره إلى داخلها، بدون الاعتماد على مستويات الموجهة الدرقية في المصل. لذلك يعاق عبور اليود في حالات وفرته، بينما يتعزز عبوره في حالات استنفاده. وتصاحب هذه الحالات تغيرات مورفولوجية في الغدة، تعكس تعزيز نشاط الموجهة الدرقية (في أثناء استنفاذ اليود) بدون أن تطرأ تعديلات ظاهرة في تركيزها. و يتمكن محتوى الغدة من اليود، و بالذات في حالته العضوية، من تنسيق العمليات الاستقلابية التي تبني الهورمون أيضاً [٣٩]، إذ تمتاز حالات زيادة اليود بانخفاض بناء الهورمون، وعلى العكس من ذلك تمتاز حالات نقصان اليود بتعزيز بناء الهورمون. و يسمى إحباط بناء الهورمون الناتج عن زيادة اليوديد بتأثير وولف تشايكوف Wolf-Chaikoff effect . و يكون الاحباط مؤقتاً عند الأشخاص العاديين، لأن انخفاض احتجاز اليود يقلل في النهاية محتوى الغدة من اليود العضوي، ويحدث بذلك إفلات من تأثيره. وإضافة إلى التنظيم الذاتي لبناء الهورمون، فإن محتوى الغدة من اليود يجعلها حساسة إلى تأثير الموجهة الدرقية. وترتبط حالات نقصان اليود هذه مع تغيرات مورفولوجية (تكوين الدراق goiter) تعكس زيادة تأثير الموجهة الدرقية بدون أن تطرأ تعديلات ظاهرة على توافرها. وهكذا فإن آليات التنظيم الذاتية هذه، تيسر للغدة تجاوز العوامل التي تعيق بناء الهورمون بحفز الاستجابة المورفولوجية والوظيفية إلى تأثير الموجهة الدرقية.

انتاج الهورمون الدرقي THYROID HORMONE PRODUCTION

استقلاب اليوديد Metabolism of iodide

يعتمد تكوين الهورمون الدرقي على إمداد كاف من اليود من خارج الدرقية. وتحافظ المصادر الغذائية على توازن اليود. فمعدل مدخول اليود اليومي في الولايات المتحدة هو حوالي ٥٠٠ ميكروغم. إلا أنه يمكن تحمل اختلاف واسع في المدخول (١ ــ ٢ مغم) دون ظهور خلل وظيفي درقي. و بعد الامتصاص، يرشح اليوديد إلى الدرقية والكلية.

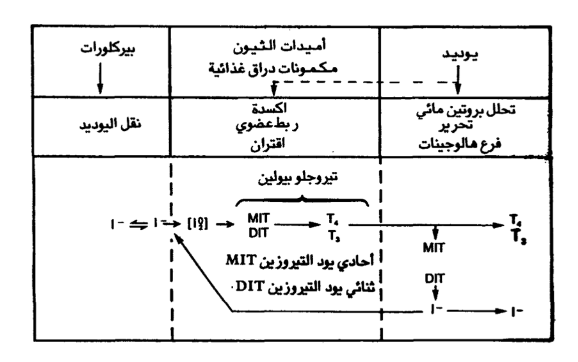
وتحتوي الدرقية على ٩٠٪ (٨٠٠٠ ميكروغم) من مجموع اليود في الجسم بشكل عضوي على الأغلب. يعبر اليوديد إلى الدرقية بطريقة فعالة. وقبل أن يتعضون داخل الدرقية، يستطيع اليوديد أن يعود إلى السائل خارج الخلايا extracellular fluid (ECF) بسهولة، و يتوازن معه. وإن محتوى السائل خارج الخلايا من اليوديد هو حوالي ٢٥٠ ميكروغم، وتركيزه في البلازما هو ١ ــ ١٫٥ ميكروغم/دل. واليوديد البولي مؤشر جيد على توازنه في الجسم، إذ يرشح منه حوالي ٥٠٠ ميكروغم يومياً عن طريق الكلية؛ وجمع أكثر من ١٠٠٠ ميكروغم من اليود في ٢٤ ساعة يعني فائضاً في محتوى الجسم الكلي. والسبب الآخر الذي يؤثر في كمية اليوديد البولية هي نسبة الرشح الكبيبي glomerular filtration rate (GFR)، إذ تزداد تصفية اليوديد بزيادتها وتقل بنقصانها على التوالي. و يعاد امتصاص أكثرية حمل اليود المرشوح بطريقة سلبية. لذلك، لا تلعب الكلية دوراً فعالاً في استتباب اليوديد iodide homeostasis.

تكوين وإفراز هورمون الدرقية Thyroid hormone synthesis and secretion

إن الخطوات المتتابعة في تكوين الهورمون الدرقي موضحة في الشّكل ١ ــ ٢، وتحتجز اليودوتيرونينات (ت٤ و ت٣) المتكونة، في ارتباط بيبتيدي مع جلوبيولين الدرقية، المكوّن الأعظم للمادة الغروانية colloid.

احتجاز اليوديد IODIDE TRAPPING

تنقل الدرقية اليوديد بطريقة فعّالة من السائل خارج الخلايا ECF وتركزه داخل الخلية الجريبية. وفي داخل الخلية، يتأكسد اليوديد المنقول و يَتعضون، أو يرشح عائداً بحرية إلى السائل خارج الخلايا. وتنسق كل من الموجهة الدرقيّة TSH واليود العضويّ آليّة العبور هذه بطريقة متعاكسة. فبينما تحفز الموجهة الدرقية عبور اليوديد، تحبط زيادة اليوديد، حالما يتعضون، احتجازه الفعال. إضافة إلى ذلك، تحبط الأيونات السالبة الأحادية التكافؤ (بيركلورات و بيرتيكنيتات)، آلية عبور اليوديد بصورة تنافسية. ومن الممكن استخدام هذه الأيونات سريرياً: إذ يكشف فحص التفريغ بالبيركلورات عن وجود عيوب في التعضون، وتستخدم البيرتيكنيتات في تصوير الدرقية.



الشكل ١ ــ ٢

تكوين هورمونات الدرقية الحيوي. تركز الغدة الدرقية أيونات اليوديد نتيجة عملية احتجاز (عبور) فعالة. إن أكسدة اليوديد، وربطه العضوي، واقتران ثنائي يود التيروزينات، هي عمليات أكسدة شديدة الترابط. وترى المحبطات الرئيسية في مختلف خطوات تكوين الهورمون الحيوي. وتستطيع الكميات الكبيرة من اليوديد إحباط الربط العضوي، والاقتران (الخط المتقطع)، وإفراز الهورمون.

أكسدة اليوديد واليودنة العضوية

OXIDATION OF IODIDE AND ORGANIC IODINATION

يتأكسد اليوديد بعد عبوره إلى داخل الخلية الجريبية بواسطة البيروكسيديز الدرقي thyroid peroxidase متحولاً إلى يود. وتتم بعد ذلك اليودنة العضوية لهورمونات اليودوتيروزينات غير الفعالة، أحادي وثنائي اليودوتيروزين، على التماس الخلوي الغرواني. وتمكث اليودوتيرونينات المتكونة منهما داخل جزيء جلوبيولين الدرقية، وليس في أحماض أمينية حرة تتحد فيما بعد مع البروتين. وحالما يتعضون اليود، يخرج من جمعية اليوديد، ولا يمكن تفريغه بواسطة محبطات آلية احتجاز اليوديد التنافسية مثل البيركلورات. ويمكن إحباط عملية اليودنة بأدوية مضادة الدرقية، و بتركيز اليوديد المرتفع (تأثير وولف تشايكوف). إضافة إلى ذلك، تحفز الموجهة الدرقية TSH آلية اليودنة بطريقة فعالة. وتستطيع عيوب التعضون مثل عوز البيروكسيديز أن تحدث دراقاً وقصوراً درقياً goitrous hypothyroidism عند بعض المرضى.

تكوين الأيودوتيرونينات IODOTHYRONINE FORMATION

تتكون الأيودوتيرونينات الفعالة هورمونياً من تفاعل يشمل أحادي يود التيروزين وثنائي يود التيروزين. فبواسطة هذه الآلية التقارنية coupling mechanism المعقدة وغير المفهومة تماماً، يتحد جزيئان من ثنائي يود التيروزين ليكونا رباعي يود التيرونين (ت ٤)، ويضاف جزيء من ثنائي يود التيروزين إلى جزيء من أحادي يود التيروزين ليكونا ثلاثي يود التيرونين (ت٣). وتحدث هذه التفاعلات داخل جزيء جلوبيولين الدرقية، وتحتاج إلى ظروف مؤكسدة. ويحتمل أن يشترك في التفاعل نفس أنزيم البيروكسيديز الذي يحث تأكسد اليوديد الأولي. ومعظم العوامل التي تحبط التأكسد، تحبط التقارن أيضاً. إضافة إلى ذلك، توحي المعلومات الحديثة بأن ت٣ يتولّد من ت ٤ (نزع يود ٥َ) داخل الغدة الدرقية [١٢]. وهذه الملاحظة بحاجة إلى دراسات أخرى لتحديد مدى أهميّتها الوظيفية.

تخزين وإطلاق الهورمونات STORAGE AND RELEASE OF HORMONES

إن جلوبيولين الدرقية هو الشكل المخزون لهورمونات الدرقية، إذ تحتوي الدرقية العادية على ما يقرب من ٨٠٠٠ ميكروغم من اليود، ويؤلف اليوديد غير العضوي ١٪ منه فقط. ويؤلف ت ٤ ٣٥٪، وت٣ ٥٪، وثنائي يود التيروزين ٢٥٪، وأحادي يود التيروزين ٢٥٪ من محتوى اليود العضوي. وإذا اعتبرنا أن معدل إنتاج ت ٤ اليومي هو ٨٠ ميكروغم، يكون لدى الغدة الدرقية مخزون احتياطي يكفي مدة ثلاثة أسابيع تقريباً. ولمهمة التخزين هذه أهمية استتبابية واضحة، حيث إن توقف تكوين الهورمون مؤقتاً لا يحدث نضوباً مباشراً للهورمون.

وينفصل الهورمونان الفعالان ت ٤ وت٣ من جلوبيولين الدرقية بواسطة الالتقام الخلوي endocytosis. حيث تُلتَقم المادة الغروانية خلوياً نتيجة تنبيه الموجهة الدرقية، داخل الجهة المدببة من الخلية الجريبية. وتلتحم اليحلولات lysosomes بهذه القطيرات لتكون يحلولات آكلة phagolysosomes. ثم تقوم البروتييزات داخل هذه الحويصلات بتحليل مائي لجلوبيولين الدرقية. ويتم إفراز اليودوتيرونينات بواسطة تركيبات نبيبية وخيطية مجهرية microtubular and microfilament structures. ولا يتم إفراز اليودوتيروزينات المحررة عموماً، بل يُنزع يودها بأنزيم الديها لوجينيز dehalogenase. وبهذه العملية، تحتفظ الغدة باليود في داخلها، ولذلك، تضيع كميات كبيرة من

اليودوتيروزينات من الغدة الدرقية في المصابين بدراق وقصور درقي نتيجة الاضطراب الوراثي لعوز ديها لوجينيز اليودوتيروزينات. وبما أن هذا العوز يصيب الأنسجة المحيطية peripheral tissues أيضاً، فإن هذه اليودوتيروزينات تتفرغ في البول محدثة عوز اليود. وتكون حالة نفاد اليود هذه مسؤولة عن تكوين الدراق، ويمكن تفاديها بإضافة اليوديد إلى الطعام.

جلوبيولين الدرقية THYROGLOBULIN

إن البروتين اليودي الرئيسي في الغدة الدرقية هو جلوبيولين الدرقية. وتتكون منه معظم المادة الغروانية. لهذا يشكل هذا الزلال الجزء الأكبر من الدرقية. و يتكون الأ يودوتيرونينان ت٤ و ت٣، والايودوتيروزينان الأحادي والثنائي داخل جزيء جلوبيولين الدرقية وتُختزن فيه. وجلوبيولين الدرقية زلال سكري كبير (وزنه الجزيئي ٦٦٠٠٠٠)، و يكوّن الراسب السكري ١٠٪ من كتلته، ويحتوي على ١٢٠ وحدة تيروزيل، يخضع ٣٠٪ منها لليودنة. و يتكون جلوبيولين الدرقية داخل الشبكة الهيولية الباطنية الخشنة rough endoplasmic reticulum للخلية الجريبية. و بعد انتقاله إلى قمة الخلية تحدث يودنة التيروزيل على التماس الخلوي الغرواني، ثم يعبر الجزيء إلى المادة الغروانية بالالتفاظ الخلوي exocytosis. و يوجد جلوبيولين الدرقية في المصل العادي، و يزداد تركيزه بمصاحبة مجموعة كبيرة من اضطرابات الدرقية خصوصاً الأورام، وفي الحالات التي ترتفع فيها مستويات الموجهة الدرقية في المصل. و بصفة خاصة، تسبب إزالة الورم الكاملة انخفاضاً في جلوبيولين الدرقية في المصل بعد العملية. وهذا واسم سريري clinical marker مفيد يدل على نجاح الجراحة، وهو مؤشر على رجعة الورم في أثناء المتابعة البعيدة المدى.

استقلاب الهورمون الدرقي THYROID HORMONE METABOLISM

انتقال الايودوتيرونينات Iodotyronine transport

لقد ثبت الآن، بواسطة المقايسة المناعية الشعاعية، أن عدداً من الأ يودوتيرونينات موجودة في الدم[١٧، ١٨]. وإن ت٤ و ت٣ و ت٣م (ت٣ المعكوس) (reversed T3) rT3، هي الأكثر أهمية سريرياً. و يبين الشكل ١ ــ ٣ سلسلة نزع اليود في استقلاب

ت٤

ت٣

ت٣م

٣،٣ ت٢

الشكل ١ ـ ٣

نزع اليود المتتابع من التيركسين (ت٤) إلى مستقلباته المباشرة. ٣، ٥، ٣ ـ ثلاثي يود التيرونين (ت٣) اكثر هورمون درقي فعّال. ٣، ٣، ٥ ـ ثلاثي التيرونين (ت٣ المعكوس) و٣، ٣ ـ ثنائي يود التيرونين ليس لهما تأثيرات حيوية. ينظم انزيم نزع يودينيز ـ ٥ التفاعلين ت٤ إلى ت٣، وت٣ المعكوس إلى ٣، ٣ ـت٢ (السهمان الغليظان). وينظم انزيم نزع يودينيز ـ٥ التفاعلين ت٤ إلى ت٣ المعكوس، وت٣ إلى ٣، ٣ ـ ت٢ (السهمان الرفيعان).

الأ يودوتيرونينات. والغدة الدرقية مصدر ت ٤ الوحيد. أما الأ يودوتيرونينات الأخرى، فتُستمد على الغالب من نزع يود ت ٤ خارج الغدة. و يُستمد أقل من ٢٠٪ من ت٣ الذي ينتج يومياً في الأشخاص الأسو ياء درقياً، من إفراز الدرقية، و يتولد الباقي من ت ٤ بنزع يوده في الأنسجة المحيطية. و يأتي القليل من ت٣م من الدرقية إذا تم إفرازه على الاطلاق، و يُستمد هذا الأ يودوتيرونين، غير الفعال بيولوجياً، من ت ٤ أيضاً نتيجة نزع يوده في الأنسجة خارج الدرقية[١٧] . وترتبط هورمونات الدرقية، عندما تدخل الدم، مع زلال بلازمي خاص بصورة عكسية. والهورمونات المرتبطة مع الزلال غير فعالة بيولوجياً. أما الجزء الهورموني الحر لكل من ت ٤ و ت٣ فهو الذي يقرر الحالة الاستقلابية للمريض. وهناك ثلاث زلالات بلازمية تربط التيرونين: جلوبيولين رابط التيرونين (TBG) thyronine binding globulin، و بري ألبيومين رابط التيروكسين (TBPA) thyroxine binding prealbumin، وألبيومين. وجلوبيولين رابط التيرونين هو أعظم ناقل لـ ت ٤ و ت٣، إذ يرتبط به معظم ت ٣ وحوالي ٧٠٪ من ت ٤ . أما البري ألبيومين، فلا

يربط ت٣ ولكنه يربط حوالي ٢٠٪ من ت٤ . و ينقل الألبيومين حوالي ١٠٪ من مجموع ت٤ في الدم. وتعتمد أنماط ربط الزلالات الناقلة هذه على الاختلافات الكبيرة في تركيزها، وقدرة ربطها، وألفتها مع ت٤ و ت٣. و يبين الجدول ١ ــ ١ خصائص ربط كل الزلالات الناقلة. وتتغير المعايير الحركية kinetic parameters لـ ت٤ و ت٣ بصورة مفاجئة نتيجة لربطها بالزلالات الناقلة. وأكثر من ذلك، يحدد تركيز جلوبيولين رابط التيرونين TBG وإفراز الدرقية الجزء الحر من ت٤ في البلازما بصورة كبيرة.

الجدول ١ ـ ١

خصائص بروتينات مصلية رابطة التيرونين

بروتين	وزن جزيئي	تركيز في البلازما	استيعاب ت٤	الألفة (M^{-1}) ت٤	ت٣
جلوبيولين رابط تيرونين	٦٠٠٠٠	٢ مغم/دل	٢٠ ميكغم/دل*	٢ × ١٠^١٠	٢ × ١٠^٩
بري البيومين رابط تيروكسين	٥٠٠٠٠	٢٥ مغم/دل	٢٥٠ ميكغم/دل	١ر٥ × ١٠^٨	٢ر٥ × ١٠^٥
البيومين	٦٩٠٠٠	٤ مغم/دل	مرتفع	١ر٥ × ١٠^٦	١ × ١٠^٧

* ميكروغرام في ديسي ليتر (١٠٠ سم^{٣})

إن ربط الايودوتيرونينات المنعكس مع الزلال الناقل يخضع لقانون الكتلة الفعال mass action : فالعلاقة بين ت٤ وجلوبيولين رابط التيرونين يمكن التعبير عنها :

$$[T4] + [TBG] \qquad [T4{:}TBG] \quad ١$$

وتمثل [T4] الهورمون الحر، ويمثل [TBG] الزلال الناقل الفارغ، و [T4:TBG] يمثل ت٤ T4 المربوط مع TBG جلوبيولين رابط التيرونين. وفي حالة التوازن يمكن التعبير عن التفاعل بين ت٤ وجلوبيولين رابط التيرونين، حسب علاقة الكتلة الفعالة :

$$K = \frac{[T4{:}TBG]}{[T4]\,[TBG]} \quad ٢$$

حيث إن K هي ثابت التوازن في التفاعل. وتبين إعادة ترتيب المعادلة ــ ٢ ــ أيضاً العلاقة بين ت ٤ T4 الحر، والهورمون المربوط، وأماكن الربط الفارغة في جلوبيولين رابط التيرونين:

$$[T4] = \frac{[T4:TBG]}{[TBG]\,K} \qquad ٣$$

وهكذا فإنه واضح من المعادلة ــ ٣ ــ أن نسبة ت ٤ الحر تتناسب تناسباً عكسياً مع تركيز أماكن الربط الفارغة في جلوبيولين الدرقية، وطردياً مع ألفة جلوبيولين رابط التيرونين إلى ت ٤. وتوجد هذه العلاقة نفسها بالنسبة للأ يودوتيرونينات الأخرى والزلال الناقل لكل منها. ولا يقاس تركيز ت ٤ الحر مباشرة عادة، ولكنه يُستنبط بصورة غير مباشرة بتعيين نسبة الهورمون الحر (طريقة النظائر المشعة بالتوازن الديالي radioisotopic technique by equilibrium dialysis) وتركيز ت ٤ الكلي. ويؤلف ت ٤ الحر حوالي ٠٣ر٠٪ من المجموع الكلي في المصل، وتركيزه المطلق هو حوالي ٢ نانوغم/دل تقريباً. وبسبب الألفة القليلة بين جلوبيولين رابط التيرونين وت٣، فإن نسبة ت٣ الحر (٣ر٠٪) هي حوالي عشرة أضعاف نسبة ت ٤، والتركيز المطلق لـ ت٣ الحر هو ٥ر٠ نانوغم/دل تقريباً.

وهناك عوامل عديدة تغير تركيز جلوبيولين رابط التيرونين في المصل، فتؤثر على تركيز ت ٤ ونسبة ت ٤ الحر. إلا أن تركيز ت ٤ الحر لا يتغير كقاعدة أساسية، لأن العمليات الاستتبابية المرتبطة بتصفية ت٤ من الأنسجة، تتعدل لتبقي مقدار ت٤ الحر عادياً. وهكذا بالرغم من أن ارتفاع تركيز جلوبيولين رابط التيرونين المصلي مصحوب بارتفاع تركيز ت ٤ الكلي في المصل، فإن مستوى ت ٤ الحر لا يتغير. وبما أن تركيز ت ٤ الحر هو الذي ينظم الحالة الاستقلابية، فإن ارتفاع تركيز ت ٤ الكلي الناتج عن ارتفاع مستويات جلوبيولين رابط التيرونين ليس مصحوباً بفرط درقي. وبالمثل، لا يصاحب القصور الدرقي حالات تدني جلوبيولين رابط التيرونين، لأن تركيز ت ٤ الحر المطلق يبقى ثابتاً.

طرق استقلاب الهرمون Pathways of hormone metabolism

يُستقلب حوالي ٨٠٪ من ت ٤ الذي يُفرز يومياً من الدرقية، بنزع ذرة يود أنزيمياً. وتحدث هذه العملية في جميع الأنسجة تقريباً، ولكن معظمها يتم في الكبد والكلية. وتُنظم خطوات نزع اليود المتتابعة بفعل أنزيمين (الشكل ١ ـ ٣)، أحدهما أنزيم أحادي نزع يود ٥َ 5 deiodinase وينزع ذرة يود من الحلقة الخارجية (ت ٤ ـــ ت ٣)، والآخر أحادي نزع يود ٥ وينزع ذرة من الحلقة الداخلية (ت ٤ ـــ ت ٣م). ثم يستقلب كل من ت ٣ و ت ٣م ثانية إلى ٣، ٣َ ت ٢. وتنتهي سلسلة التفاعلات المتماثلة على اليودوتيرونينات آخر الأمر بالتيرونين الذي يفرغ في البول. وتقترن كميات قليلة من اليودوتيرونينات بحامض الجلوكورونيك أو حامض الكبريتيك، أو تَنزع منها مجموعة أمين أو مجموعة كاربوكسيل، فتتحول إلى مشتقات حامض الخليك التي يفرغ معظمها عن طريق الجهاز المراري.

وتبين الدراسات الحركية kinetic studies أن ٣٥٪ من ت ٤ المفرز يومياً، يتحول إلى ت ٣، و ٤٠٪ إلى ت ٣م. وتبين نسبة انتاج اليودوتيرونينات اليومية لدى أسوياء الدرقية، بشكل واضح، أن ٨٠٪ من إنتاج ت ٣ العادي في اليوم، وتقريباً كل إنتاج ت ٣ م العادي يمكن تفسيره بنزع يود ت ٤ في الأنسجة المحيطية، وليس بإفراز من الدرقية[١٧، ٨٨] (الجدول ١ ـ ٢).

الجدول ١ ـ ٢

تركيز التيروكسين في البلازما، نسبة تصفيته، نسبة إنتاجه، ومستقلباته المباشرة

اليودوتيرونين	التركيز البلازمي نانوغم/دل	نسبة تصفيته الاستقلابية (لتر/يوم)	نسبة انتاجه ميكروغم/يوم
ت ٤	٨٠٠٠	١	٨٠
ت ٣	١٠٠	٢٥	٢٥
ت ٣م*	٣٠	١٠٠	٣٠
٣، ٣َ ـ ت ٢**	٦	٦٠٠	٣٦

* ت ٣ م (ثلاثي يود التيرونين) المعكوس
** ٣، ٣َ ـ ثنائي يود التيرونين

إن نزع اليود من ت ٤ الذي يحوله إلى ت٣، وهو هورمون فعال، أو إلى ت٣م، وهو هورمون خامل، خطوة محورية في استقلاب الهورمون الدرقي، و بالمثل فإن توليد ت٣ من ت ٤ خطوة فعالة أيضاً، حيث إن نشاط ت٣ الحيوي هو ثلاثة أضعاف نشاط ت ٤.

وتحدد الألفة العالية لجلوبيولين رابط التيرونين إلى ت ٤، بدرجة كبيرة، توزيعه في جوبة خارج الخلايا extracellular compartment. و يعادل حجم توزيع ت ٤، عشرة ليترات. و باعتبار أن تركيزه المصلي العادي هو ٨ ميكروغم / دل، فإن جيعة pool خارج الخلايا هي حوالي ٨٠٠ ميكروغم. وبما أن النسبة الجزئية لإجمالية حركة ت ٤ تساوي ١٠٪ في اليوم تقريباً، فعليه يُصفى يومياً لتر واحد من حجم التوزيع، وهو يعادل ٨٠ ميكروغم. وهذا يساوي نسبة إنتاجه اليومية في حالة التوازن (الجدول ١ — ٢). وتنتج إجمالية حركة ت ٤ المنخفضة عن الألفة العالية إلى جلوبيولين رابط التيرونين، التي تترك جزءاً صغيراً فقط من ت ٤ الحر للدورة الاستقلابية. أما الألفة المنخفضة لجلوبيولين رابط التيرونين إلى ت٣ فانها تجعل له حجم توزيع (٤٠ لترا)، وإجمالية حركة يومية (٦٠٪) أكبر بكثير من ت ٤. لهذا فإن معظم إنتاج ت٣ يوجد داخل الخلايا. و يبين الجدول ١ — ٢ أن نسبة إنتاج ت٣ اليومي هي ٢٥ ميكروغم، وأن نسبة تصفيته الاستقلابية تساوي ٢٥ لتراً يومياً. أما ت٣م الخامل، فيُصفى بنسبة كبيرة (١٠٠ لتر يومياً)، وهكذا بالرغم من انخفاض تركيزه المصلي (٣٠ نانوغم / دل)، فإن نسبة إنتاجه اليومية هي ٣٠ ميكروغم[١٧، ١٨].

تأثير الهورمونات الدرقية على العملية الاستقلابية

Effects of thyroid hormones on metabolic process

من الواجب أن يدخل كل من ت ٤ و ت٣ إلى داخل الخلية حتى يتحقق تأثيرهما الاستقلابي. وفي الوقت الحاضر، تعد هذه عملية فعالة. وحالما يدخل هورمونا الدرقية إلى الخلية، يرتبطان بمستقبلات خاصة، من الممكن إشباعها، وهي موجودة على الغشاء البلازمي، وغشاء المتقدرات mitochondria، وداخل النواة[٤٨]. وهكذا يبدو محتملا أن تنفذ الهورمونات الدرقية تأثيراتها في مواقع كثيرة. ولم يتضح تماماً بعد كيف ترتبط هذه المواقع بالتأثيرات الخاصة والمتداخلة. و يبدو في المؤكد أن ارتباط ت٣ مع النواة هي الخطوة الأولى في بعض جوانب عمل الهورمون الدرقي. و بعد فترة قصيرة من دخول هورمونات الدرقية، تزداد فعالية بوليميريزات وفوسفوكينيزات الحمض النووي الريبوزي

RNA polymerases and phosphokinases ، وفسفرة البروتينات النوو ية . فمن المحتمل إذن أن يبدأ عمل الهورمونات الدرقية على مستوى انتساخ الجينات gene transcription . إلا أن أهمية كل من هذه الأعمال لم تتحدد بعد.

ولم تتحدد حتى الآن العلاقة بين تعزيز استهلاك الاكسجين consumption (وهي مهمة كبرى للهورمونات الدرقية)، وتوفر الهورمونات الدرقية على المستوى الخلوي. ولكن الكشف عن وجود مواقع خاصة لربط اليودوتيرونينات على غشاء المتقدرات mitochondria الداخلي، واستجابة المتقدرات المورفولوجية والوظيفية إلى هورمونات الدرقية، توحي بأنها ربما كانت مركز تنظيم زيادة استهلاك الاكسجين، إذ يحفز كل من ت٤ و ت٣ بناء بروتينات المتقدرات، وقبط uptake ثنائي فوسفات الادينوزين ADP الحادث بالحامل
carrier mediated ، والتنفس. ونتيجة لذلك، يمكن أن يزداد استهلاك المتقدرات للأكسجين، وتتعزز قدرتها التنفسية، وتوليدها لثلاثي فوسفات الأدينوزين ATP . إضافة إلى ذلك، يحفز ت٣ قبط كل من الأحماض الأمينية والسكر من قبل الخلايا المتنوعة في المستنبتات culture . وهذا التأثير سريع في البداية، و يبدو أنه يحدث بواسطة مستقبلات خاصة بـ ت٣، و يعتمد على حفز أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP داخل الخلية. وهكذا، يوجد لهورمونات الدرقية مراكز عمل متعددة في الخلية، بالرغم من أن كيفية، وتنسيق، وتكامل آلية هذه التأثيرات لم تتحدد بعد. وتأثيرات الهورمونات الدرقية الاستقلابية عديدة. فهي تؤثر على حركية kinetics كثير من الهورمونات، والأنزيمات، واستقلاب الركائز substrates ، والأملاح، والفيتامينات، وتكوين وحيوية كل الأنسجة والاعضاء تقريباً. وسنبحث فيما يلي التأثيرات السريرية التي لها صلة وثيقة بموضوعنا:

توليد الحرارة CALORIGENESIS

إن زيادة النسبة الاستقلابية الأساسية basal metabolic rate (BMR) ، كما تعكسها زيادة استهلاك الاكسجين هي واحدة من المهام التقليدية للهورمونات الدرقية. ومن الممكن توضيح هذه الاستجابة التي تولد الحرارة في الحيوان ككل، بسهولة، بقياس النسبة الاستقلابية الاساسية BMR ، أو بتسجيل نسق استهلاك الاكسجين في الأنسجة المستحضرة tissue preparations . والاستجابة إلى ت٣ أسرع من الاستجابة إلى ت٤ ،

وتعكس فترة الإبطاء الأخيرة نزع يود ت ٤ متحولا إلى ت٣. ولم تتضح بعد الآلية التي تنفذ بواسطتها الهورمونات الدرقية التأثيرات التي تولد الحرارة. فمن المحتمل أن تنتج هذه التأثيرات عن حفز أو تنبيه أنزيم Na-K-ATPase ، لأن توليد الحرارة الحادث يعكس الطاقة المستهلكة في زيادة نقل الصوديوم والبوتاسيوم عبر غشاء الخلية. ومع ذلك، فهذه الآلية ليست مقبولة من الجميع. وتعكس هذه التأثيرات تعزيز نشاط المتقدرات mitochondria ، كما أوحت بذلك الدراسات الحديثة.

استقلاب الزلال PROTEIN METABOLISM

يرتبط النمو والتطور، بصورة وثيقة، بعمل الهورمونات الدرقية، إذ تتخلف عمليات النضج في القصور الدرقي، وتعود إلى الحالة الطبيعية بتعويض الهورمون الدرقي. ويحدث بناء البروتين والأنزيمات في الفئران التي استؤصلت درقياتها، استجابة إلى جرعات متوسطة من ت ٤. وينتج عن فرط المعالجة بـ ت ٤ اختلال في بناء الزلال وزيادة في تركيز الأحماض الأمينية في البلازما. لذلك يبدو أن النمو والنضج بحاجة إلى جرعة معينة من الهورمون الدرقي.

استقلاب النشويات CARBOHYDRATE METABOLISM

يبدو أن معظم تأثيرات الهورمونات الدرقية تحفز استقلاب النشويات إذا قورنت بتأثيرات الهورمونات الأخرى، إذ تتعاظم استجابة فرط السكر الدموي hyperglycemic response ، الذي ينتج عن تحلل الجلايكوجين glycogenolysis واستحداث السكر gluconeogenesis ، إلى الكاتيكولامينات، بفعل الهورمونات الدرقية. ومن الممكن أن ينتج ذلك عن زيادة حساسية جهاز أدينيلات سيكليز أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي
adenylate cyclase-cyclic AMP system ، التي تسببها الهورمونات الدرقية. إضافة إلى ذلك، تيسر الجرعات الكبيرة من ت ٤ استحداث السكر بتوفير الطلائع precursors مثل: الأحماض الأمينية، واللبنات (لاكتات)، والجليسيرول. كما تحفز الهورمونات الدرقية نسبة قبط الجلوكوز من النسيج الدهني.

استقلاب الدهنيات LIPID METABOLISM

تسبب هورمونات الدرقية انخفاضاً مميزاً في مستوى الكوليستيرول المصلي . و يتحقق ذلك بزيادة تفريغه في الغائط أولا ، و بتحو يله الفعال إلى أحماض مرارية ثانياً . وتعزز الهورمونات الدرقية بناء الكوليستيرول أيضاً ، ولكن النتيجة النهائية عادة هي انخفاض مستوى الكوليستيرول المصلي [٥٤] . وتنسق الهورمونات الدرقية كلا من إنتاج ثلا ثي الجليسيريدات ونكوصها . و يتزايد انحلال الدهن lipolysis واستنفار الأحماض الدهنية من أماكن تخزينها ، نتيجة زيادة نشاط الكاتيكولامينات ، والجلوكاجون ، والستيرو يدات ، وهورمون النمو الذي يعززه الهورمون الدرقي . وتزداد أيضاً أكسدة الأحماض الدهنية . و بالرغم من تعزيز استجابة بناء ثلا ثي الجليسيريدات إلى الهورمون الدرقي أيضاً ، فإن النتيجة النهائية هي انخفاض مستو ياتها المصلية [٣٧] .

استقلاب الفيتامينات VITAMIN METABOLISM

تسبب الاستجابة الاستقلابية العامة إلى الهورمون الدرقي زيادة على طلب الفيتامينات وتميمات العامل Co-factor . و يعتمد أنزيم فلافوكينيز flavokinase الذي يحول الريبوفلافين إلى فلافين أحادي نيوكليوتيد وفلافين ثنائي نيوكليوتيد flavin mononucleotide and flavin dinucleotide ، على الهورمون الدرقي . ويحدث عوز تميمات الأنزيمات deficiency of coenzymes في الفرط الدرقي ، مثلا بسبب زيادة الحاجة إليها وقلة إنتاجها من الفيتامينات الخاصة بها . وتحدث في القصور الدرقي زيادة الكاروتين في الدم وتنتج عن قلة تكو ين فيتامين (أ) والريتينين وهي الصبغة اللازمة لتلاؤم الظلام dark adaptation .

الجهاز العصبي الودي SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

تشبه معظم المظاهر السريرية لفرط الدرقية مظاهر فرط النشاط الودي . إلا أن حركية الكاتيكولامينات تبقى عادية . وإنه من المحتمل كما يبدو الآن ، أن العديد من هذه المظاهر تنتج عن تأثير الكاتيكولامينات المتزايد بسبب زيادة الهورمون الدرقي . ففي قلب الفأر، ترهف الهورمونات الدرقية استجابة أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي إلى تنبيه مستقبلات بيتا B-receptors . و يبدو أن هذا ناشيء عن زيادة عدد المستقبلات دون

زيادة الألفة إليها [٥٧] . كما يبدو أنها تشمل الخطوات التي تعقب المستقبلات أيضاً . ومن ناحية ثانية، لا تنعكس كل التأثيرات الظاهرة لهورمونات الدرقية التي تشبه تأثير الجهاز الودي بمضادات الأدرينالين. لذلك من المحتمل أن تكون مهام الهورمونات الدرقية والكاتيكولامينات متضايفة additive ، بالرغم من أنها تعتمد على بعضها البعض [٢٠] .

التناسق في توفير الهورمون الدرقي

MODULATION OF THYROID HORMONE ECONOMY

التيروتروبين (الموجهة الدرقية)

Thyrotropin (thyroid stimulating hormone TSH)

إن الموجهة الدرقية أعظم منظم لحالات الغدة الدرقية المورفولوجية والوظيفية. ففي غيابها، تضمر الغدة و يقل بناء الهورمون وإفرازه. وتحفز الموجهة الدرقية كل خطوة تستخدم في بناء الهورمون وإفرازه (الشكل ١ ــ ٢). و يشمل هذا احتجاز اليوديد وتعضونه، والتحليل الزلالي proteolysis لجلوبيولين الدرقية الذي يطلق الأ يودوتيرونينات. و يتم العديد من هذه التأثيرات بحفز أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP في الدرقية [٢٢، ٤٣] .

وهناك خلايا خاصة في النخامية الأمامية (خلايا الموجهة الدرقية thyrotropes)، تبني وتفرز الزلال السكري، الموجهة الدرقية، و يقدر وزنها بـ ٣٠٠٠٠ . وتتكون من سلسلتين (أ) و (ب)، حيث تعطيها السلسلة (ب) خصوصيتها. أما السلسلة (أ) فهي قاسم مشترك بين الزلالات السكرية الأخرى مثل هورمون اللوتنة (LH) leutinizing hormone ، والموجهة الجريبية (FSH) follicle stimulating hormone . ومستوى الموجهة الدرقية المصلية الكاملة هو حوالي ٥ر٠ إلى ٥ ميكرووحدات / مل. ويمكن الكشف عن الوحيدات الفرعية الحرة (أ) في المصل العادي، بينما تنكشف الوحيدات الفرعية الحرة (ب) في حالات القصور الدرقي وبمصاحبة أورام التيروتروف النادرة التي تفرز الموجهة الدرقية فقط.

اليـــــود Iodine

إن اليود متطلب أساسي في تركيب الهورمون الدرقي، وله تأثيرات وظيفية ومرضية

على عمل الدرقية (الشكل ١ ــ ٢). و يسبب التعرض الحاد من اليود (> ٢ مغم) إحصاراً في التعضون، و ينتج عن ذلك انخفاض في تركيب ت ٤ و ت٣، وتسمى هذه الظاهرة تأثير وولف تشايكوف الحادة acute Wolff-Chaikoff effect. ولا يؤدي التعرض المستمر لكميات متوسطة إلى كبيرة من جرعات اليود عادة إلى القصور الدرقي الدائم، عند الأشخاص العاديين، حيث يحدث إفلات من الإحصار. ومع ذلك فإن بعض المصابين بمرض جريفز، والتهاب هاشيموتو الدرقي، وحالات الفرط الدرقي التي تعقب المعالجة (الجراحية أو اليود المشع)، معرضون لاحصار دائم يؤدي إلى حدوث دراق وقصور درقي (وذمة اليوديد المخاطية iodide myxedema).

وبالعكس، يمكن أن يسبب التعرض لكميات كبيرة من اليود فرطاً درقياً (يود بازيدوف Jod-Basedow). وكان يعتقد عرفاً أن هذا يحدث في مناطق عوز اليود فقط. إلا أنه تبين في الفترة الأخيرة، أنه سبب مهم للسمية الدرقية عند مرضى الدراق العقيدي في مناطق وفرة اليوديد أيضاً[٥٣]. ومن الممكن أن يتعرض المرضى إلى كميات كبيرة من اليود على شكل مقشعات، ومواد التباين في التصوير الشعاعي، وعلاجات، وأطعمة صحية غنية بالنباتات والأعشاب البرية[٤١]. وتحدث هذه الظاهرة عادة عند المرضى المسنين المصابين بدراق عقيدي ذاتي الوظيفة، حيث تؤدي إلى نسبتي مراضة ووفاة مرتفعتين. و يرافق الفرط الدرقي الناشىء عن اليود، قبط منخفض من اليود المشع، الذي يفشل في المعالجة لهذا السبب، وتأخر في الاستجابة إلى مضادات الدرقية. و يتأكد التشخيص عادة، بوجود قبط يود مشع منخفض وزيادة في تفريغ اليود البولي (الكمية بمغم / يوم).

وأهم تأثير دوائي لليود على الغدة الدرقية، من الناحية السريرية، هو إحباط تحرير الهورمونات الدرقية. ومع أن هذا التأثير يحدث في الغدة الدرقية العادية، فإنه أكثر وضوحاً في الغدة المفرطة وظيفياً، حيث يحدث الإحباط خلال ساعات، فتنخفض مستويات الهورمون الدرقي المصلية إلى مستوى سوي الدرقية. ونادراً ما ينشأ قصور درقي، لأن تأثير اليود يتعدل بزيادة إفراز الموجهة الدرقية. ورغم ذلك، فإن تأثير اليود هذا مستقل عن الموجهة الدرقية، لأنه يحدث في العقيدات التلقائية ومرض جريفز. ولا يمكن لهذه الآلية أن تعزى إلى تأثير وولف تشايكوف الحاد، لأن حدوثها سريع جداً. و يستفاد سريرياً من هذا التأثير السريع الحاد لليود في معالجة النوبة الدرقية thyroid storm.

وأخيراً، يمتلك اليود تأثيراً سحرياً على الغدة الدرقية، ألا وهو الإقلال من الفرط الوعائي hypervascularity والفرط التنسجي hyperplasia الخاصين بالدراق السمي المنتشر في مرض جريفز. و يساعد هذا التأثير كثيراً في معالجة هذا الاضطراب جراحياً. ولا يوجد تفسير لآلية تأثير اليود الدوائي هذا حتى الآن.

الأدويـــة Drugs

تتنافس **كوابح الدرقية THYROID INHIBITORS** أو الأيونات السالبة (الصاعدات anions) مع اليوديد على نظام العبور (الاحتجاز trapping) الفعال. وقد استعملت البيركلورات في علاج الفرط الدرقي سابقاً، ولكنها تستعمل الآن في الكشف عن عيوب التعضون الدرقي فقط (اختبار التفريغ بالبيركلورات).

إن **أميدات الثيون THIONAMIDES**، برو بايل **ثيو يوراسيل والميثيمازول**، مضادات الدرقية الرئيسية المستعملة حالياً. وهي تحبط ربط اليود العضوي والتفاعل الاقتراني بطريقة فعالة. وهناك عدد من الأدوية الأخرى التي تستطيع توليد الدراق، لكنها يندر أن تسبب قصوراً درقياً. وتشمل هذه حمض البارامينوسليسيليك، وتولبيوتامين، وأميدات السلفون، وريسورسينول، وساليسيلات، وفينيل بيوتازون. ويمكن لمضاد مستقبلات بيتا، برو برانولول، أن يولد دراقاً من الناحية النظرية، لأنه يحبط نزع يود ت ٤ ليتحول إلى ت٣، مما يسبب تدني مستوى ت٣ المصلي. وقد نشر تقرير عن قصور درقي نتيجة استعمال دوبامين، الذي يحبط إفراز الموجهة الدرقية، في حالات الصدمة الناشئة عن مرض قلبي[٧].

وتسبب **أملاح الليثيوم LITHIUM SALTS** التي تستعمل في معالجة مرضى الاكتئاب الهوسي maniac-depressive psychosis، دراقاً وقصوراًدرقياً عند الأشخاص المهيئين. ويحبط الليثيوم، كاليود، إطلاق الهورمونات الدرقية. و يبدو أن وجود التهاب الدرقية منيع الذاتية يهيء المريض إلى حدوث قصور درقي بسبب الليثيوم[٧].

وتحتوي العديد من الأغذية الطبيعية على عوامل مضادة للدرقية، مثل الملفوف، والكرنب، واللفت، واللفت السويدي، والمسطردة. ولكنه يندر أن يحدث دراق بسببها، إلا أنها تساعد في سرعة تكوينه في مناطق الدراق المتوطن الذي ينشأ بسبب عوز اليود.

وتحبط الجلوكوكورتيدات GLUCOCORTICOIDS محور الوطاء ـ النخامية ـ الدرقية في العادة. وتقلل جرعاتها الدوائية تركيز الموجهة الدرقية المصلية عند المرضى العاديين والقاصرين درقياً، كما تحبط استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين. إضافة إلى ذلك تزداد مستويات الموجهة الدرقية عند الأشخاص العاديين عندما تنخفض مستويات الكورتيزون المصلية، مما يوحي بأنه ربما كان للجلوكوكورتيدات دور كمنظم فسيولوجي لإفراز الموجهة الدرقية. وتسبب الستيرويدات انخفاضاً في مستويات ت٤ المصلية، نتيجة إحباط إفراز الموجهة الدرقية على الغالب.

وتحبط الجرعات الدوائية pharmacologic doses للجلوكوكورتيدات الغدة الدرقية مباشرة، وتسبب انخفاضاً سريعاً في مستويات ت٤ المصلية لدى المصابين بالفرط الدرقي. وتحبط نزع يود ت٤ إلى ت٣، فينقص بالتالي مقدار الأخير في المصل. وبالعكس من ذلك يزداد تركيز ت٣م المصلي نتيجة إعطاء الجلوكوكورتيدات[٧].

وبالرغم من أن الهورمونات الجنسية SEX HORMONES تسبب انخفاضاً في الموجهة الدرقية المصلية باستعمالها المؤقت الحاد، فإنها تحفز استجابتها إلى محررة التيروتروبين TRH باستعمالها المزمن. لهذا تكون الاستجابة عند السيدات أكبر منها عند الرجال. وتكون الاستجابة أكبر ما يمكن عند السيدات الحوامل أو اللائي يتناولن ستيرويدات مانعة للحمل. وترفع الاستروجينات تركيز جلوبيولين رابط التيرونين TBG، مما يؤدي إلى زيادة مستويات ت٤ و ت٣ الكلية في المصل، وبالمقابل فإن للأندروجينات تأثيراً معاكساً. ورغم ذلك، فإن تركيزي ت٤ الحر المطلق و ت٣ الحر لا يتغيران نتيجة المعالجة بالهورمونات الجنسية. والمدى العادي لمستويات ت٤ و ت٣ متساوية عند السيدات والرجال.

الحمل Pregnancy

تتضخم الغدة الدرقية في أثناء الحمل، ويحتمل سماع لغط bruit فوق الدرقية، الذي يعكس زيادة جريان الدم فيها. و يزداد قبط اليود المشع بصورة أولية بسبب حدوث عوز اليود الناشىء عن زيادة إفراغ اليوديد البولي. و يزداد تركيز جلوبيولين رابط التيرونين TBG بعد الشهر الأول من الحمل، كما تزداد المستويات الكلية لكل من ت٤ و ت٣.

إلّا أنّ المستويات الحرّة تبقى عاديّة. ولا تتغيّر مستويات الموجهة الدرقية في أثناء الحمل، ولكن استجـابتهـا إلى محررة التـيروتـروبـين TRH تزداد غالبـاً، بسبب حالـة فرط الاستروجينات. وتتفاقم التغيّرات التي تحدث في أثناء الحمل الطبيعي إذا كان هناك حمل عنقودي. وقد يكون الكثير من المريضات انسمّاميات دَرقياً، وتكون كلا قيمتي الهورمون الدرقي الكلـية والحـرة مرتفـعة. ويبـدو أن الفـرط الدرقـي عـند المريضـات ناتـج عن إفـراز موجهـة درقـية شـاذة (وغـالباً ليـست موجـهة القـند المشـيمية البشـرية (human chorionic gonadotropin HCG من الأرومة الغاذية trophoblast. وتكـون استجـابة الموجهة الدرقية TSH إلى محررة التيروتروبين TRH منخفضة عند المصابات بحمل عنقودي[٣، ٢١، ٢٧].

السـن Age

إنّ تركيز ت٤ المصلي مرتفع عند الولادة، ويتناقص نحو المستوى العادي خلال السنـة الأولى. أمّا ت٣ المصلي فيكون منخفضاً وقت الولادة بسبب عدم نضج نزع يودينيز ٥ deiodinase 5 النسيجي، ولكنه يصبح عادياً بسرعة وربما تجاوز المستويات العادية للبالغين خلال اسبوعين. وتبقى مقادير ت٣ في السن المبكرة أعلى منها في سن متقـدمـة حتى بعـد البلوغ بقليل[١٥]. ثم تتنـاقص مستـوياتها من العمر المتوسط إلى الشيخوخة. وتبقى مستويات الموجهة الدرقية ثابتة مدى الحياة، باستثناء زيادة أولية في فترة ما بعد الوضع مباشرة، إلّا أنّ استجابتها إلى محررة اليتروتروبين تقلّ باستمرار نِد الرجال، بتقدّم السن[٤٧].

الأمراض غير الدرقيـة Nonthyroid illnesses

تحدث مجمـوعـة من التغـيرات في استقـلاب الهـورمـون الدرقي عند المصابين باضطرابات غير درقية واسعة المدى[٥٥]. وقد تمّت دراسة هذه التغيرات بالتفصيل في مرض

السكري، واليوريميا، وأمراض الكبد، والمخمصة starvation. والقاسم المشترك فيها هو انخفاض مستويات ت٣، وزيادة مستويات ت٣م في المصل. وتنتج هذه التغيرات عن انخفاض فعالية نزع يودينيز ت٤ ـ ٥ ـ (توليد ٣)، ونزع يودينيز ت٣م ـ ٥ (نكوص ت٣م). وأغلب الظن أن هذين الأنزيمين متشابهان إن لم يكونا الأنزيم نفسه ويعمل على ركائز مختلفة. وتدعى هذه المجموعة من التغيرات في مستويات ت٣ وت٣م المصلية عند الأشخاص المعلولين أو المجهدين متلازمة ت٣ المنخفض (low T3 syndrome) ، أو متلازمة سوي الدرقية المعلول (euthyroid sick syndrome). وقد تكون هذه المتلازمة مؤقتة أو مزمنة في طبيعتها.

والتغيرات في مستويات ت٤ المصلية متباينة عند مرضى أسوياء الدرقية المعلولين. إذ يكون تركيز ت٤ المصلي الكلي عادياً أو منخفضاً حسب شدة المرض. وفي بعض الأحيان، وليس فيها جميعاً، يكون انخفاض مستوى ت٣ المصلي ناتجاً عن انخفاض مستويات جلوبيولين رابط التيرونين TBG المصلي. إضافة إلى ذلك يكون تركيز ت٤ المصلي الحر إما عادياً أو منخفضاً أيضاً، وتكون مستوياته المصلية الحرة مرتفعة أحياناً. وقد يوحي الجمع بين انخفاض مستويات ت٤ وت٣ بوجود حالة القصور الدرقي عند الأشخاص المعلولين. ولكن ترافق زيادة مستوى ت٣م المصلي والتركيز العادي للموجهة الدرقية ينفي القصور الدرقي.

ويمكن أن تزداد مستويات ت٤ الكلية والحرة المصلية أحياناً، عند مرضى أسوياء الدرقية المعلولين. ويتم استبعاد الفرط الدرقي في هذه الحالات، إذا ترافقت مستويات ت٣ الكلية المنخفضة مع مستوياتها الحرة العادية. ويتأكد تشخيص حالة سوي الدرقية باستجابة الموجهة الدرقية العادية إلى محررة التيروتروبين TRH [١٦].

ويكون تركيز الموجهة الدرقية عادياً أو قليل الإرتفاع عند مرضى أسوياء الدرقية المعلولين، ولكن إذا زاد التركيز عن ١٢ ميكروحدة/مل (المدى العادي ٢ ـ ٥

ميكرووحدات/مل)، يجب أن يوحي ذلك بالقصور الدرقي. وحقاً، يمكن أن يكون مستوى الموجهة الدرقية أعلى من ذلك، مدة قصيرة في فترة النقاهة من مرض حاد، لذلك يعاد قياس الموجهة الدرقية مراراً لتحديد درجة الإرتفاع ومجدته. وتكون استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروترويين عادية أو منخفضة انخفاضاً متوسطاً في متلازمة سوي الـدرقية المعلول. وهكـذا بالرغم من التغيرات الحادة في مستويات الهورمون الدرقي المصلية عنـد المرضى المعلولين، فإنهم أسوياء الدرقية عموماً. أمّا الحالة الاستقلابية المحيطية عند مرضى متلازمة سوي الدرقية المعلول، فإنها لم تتضح تماماً، ولم يعرف ما إذا كانت هذه النغيرات في استقلاب الهورمون الدرقي مفيدة أم ضارّة.

ويحدث على نحو مميز، انخفاض في تركيز جلوبيولين رابط التيرونين المصلي عند المرضى بعلل مزمنة شديدة مثل الكلاء nephrotic syndrome أو التشمع الكبدي. وبـالنتيجـة يكون تركيز ت٤ الكلي المصلي منخفضاً، ولكن تركيزه الحر يبقى عادياً. وبالعكس، ربما يكون تركيز جلوبيولين رابط التيرونين مرتفعاً في التهاب الكبد الحاد، والتهاب الكبد المزمن النشيط، وفي التشمع المراري الأولي، ويكون مصحوباً بارتفاع مستوى ت٤ الكلي المصلي، ولكن مستوى ت٤ الحر يبقى عادياً، ومن ناحية ثانية، يكون لدى مرضى القصور الدرقي الذين لديهم مرض كبدي منيع للذات، جمع متناقض وواضح من انخفاض مستويات ت٤ الحر المصلية مع مستويات مرتفعة أو عادية من ت٤ الكلي في المصل. وقد يؤدي هذا الجمع إلى تأخير تشخيص حالة القصوّر الدرقي إذا قيس تركيز ت٤ الكلي المصلي فقط[٤٥].

اختبارات المهام الدرقية THYROID FUNCTION TESTS

قبط اليود المشع Radioactive iodine uptake (RAIU)

كـان اخـتـبـار قبط اليود المشع من الدرقية أكثر اختبار شائع مباشر لوظائف الغدة

الدرقية في السابق. إلا أن كثرة استعماله تدنت بعد إدخال اختبارات غير مباشرة لهذه المهام، تفوقه دقة وصواباً. وتضاءلت فائدته أيضاً بسبب انخفاض مستو ياته العادية، نتيجة انتشار إغناء الطعام باليود، وازدياد استهلاكه. وفي الآونة الأخيرة تعززت فائدة هذا الاختبار في تشخيص حالات سمّيّة درقية عديدة مثل التهاب الدرقية تحت الحاد، أو الذي يشفى تلقائيا، والذي يتميز بانخفاض مستو يات قبط اليود المشع بدل أن يكون مرتفعاً، كما هو الحال في الفرط الدرقي التقليدي.

وتستعمل معظم المراكز الطبية يود ١٢٣ في إجراء قبط اليود المشع. ولهذا النظير عمر نصفي قصير، يرافقه تعرض ضئيل للأشعة بالمقارنة مع يود ١٣١. وتعطى الجرعة عن طريق الفم (حوالي ١٠٠ ميكروكوري)، ولا تحتاج إلى غذاء خاص قبل الدراسة. و بعد فواصل زمنية محددة (٦ و ٢٤ ساعة بعد الجرعة عادة)، يسجل محتوى الدرقية من يود ١٢٣ بجاما كاميرا مناسبة، و يستنبط قبط اليود المشع. و يتراوح المدى العادي بين ١٠٪ و ١٥٪ بعد ٦ ساعات، و بين ١٥٪ و ٣٠٪ بعد ٢٤ ساعة. وفيما يلي الحالات التي تصاحبها تغيرات في قبط اليود المشع:

أولا : زيادة قبط اليود المشع من الدرقية

أ) فرط الدرقية، وقد يكون طبيعياً في فرط درقي ناشىء عن تناول ت٣

ب) الاستجابة المعاوضة بعد كبت الغدة الدرقية

Compensatory response following thyroid gland suppression

١. الشفاء من كبت الهورمون الدرقي

٢. الشفاء بعد إيقاف الأدو ية المضادة للدرقية

٣. الشفاء بعد التهاب الدرقية تحت الحاد

جـ) الاستجابة المعاوضة لزيادة فقدان الهورمون

Compensatory response to excessive hormone loss

١. الكلاء Nephrotic syndrome

٢. حالات الإسهال المزمنة

د) حالات عوز اليود

١ . مدخول غذائي غير كاف

٢ . خسارة عالية (الحمل ، عيب الديها لوجينيز)

هـ) عيوب البناء الحيوي للهورمون

ثانياً : انخفاض قبط اليود المشع

أ) القصور الدرقي (مرض هاشيموتو، قصور درقي ضامر، التهاب درقي تحت حاد [مرحلة مبكرة] ، التهاب درقي ليمفاوي ، أدو ية مضادة للدرقية ، عيوب البناء الحيوي [عيوب نخامية أو وطائية])

ب) كبت الغدة الدرقية

١ . هورمون درقي من منشأ خارجي

٢ . حالات زيادة اليود

أ ــ زيادة مدخول اليود الغذائي أو الدوائي

ب ــ تراكم اليود في أمراض القلب والكلى

زيادة قبط اليود المشع INCREASED RAIU

يزداد قبط اليود المشع أكثر ما يمكن في حالات الفرط الدرقي . وقد يرافق الحالات السو ية درقياً ، والمعوضة والمتميزة بعوامل تنزع نحو حدوث القصور الدرقي . ومن المحتمل أن يصحب الفرط الدرقي الشديد أيضاً قبط مرتفع في البداية (بعد ٦ ساعات) ، وقبط عادي المقدار أو أقل فيما بعد (٢٤ ساعة) . والسمية الدرقية ، عند هؤلاء الأشخاص عادة ، واضحة سريرياً . وفي حالات عوز اليود الحاد أو المزمن ، يكون قبط اليود مرتفعاً ، ويمكن التأكد من حالات عوز اليود بقياس تفريغ اليوديد البولي خلال ٢٤ ساعة ، حيث يكون أقل من ١٠٠ ميكروغم . وقد يستمر قبط اليود مرتفعاً عدة أسابيع بعد إيقاف العلاج بأدو ية مضادة للدرقية بسبب معاوضة الغدة الدرقية التي تعقب الكبت الطو يل . ولا تكون هذه الحالة مصحوبة بزيادة مقادير الهورمون الدرقي المصلي المحيطي . وقد يكون قبط اليود المشع مرتفعاً في الكلاء ، حيث يعكس المعاوضة لفقدان الهورمون الدرقي الكبير في البول . كما يصاحب الدراق السوي درقياً الناتج عن خلل توليد الهورمون dyshormonogenesis قبط

مـرتفع من اليود المشع. ومن ناحية ثانية، يحتمل أن يكون قبط اليود المشع عادياً عند المرضى ذوي المستويات المرتفعة من ت٣ والمستويات العادية من ت٤ في المصل (انسمام ت٣).

انخفاض قبط اليود المشع DECREASED RAIU

يـتـميز قصور الدرقية بقبط يود منخفض. وقد تدنت قيمة هذا الاختبار في تشخيص الـقـصـور الـدرقـي بـسـبب زيادة مدخول اليود الغذائي. ولذلك يصعب التفريق بين مرضى الـقـصـور الـدرقـي الـطـفـيف ومرضى عاديين، مقدار قبط اليود المشع عندهم في أدنى المدى الـعادي. وقبط اليود المشع المنخفض صفة مميزة لحالات ارتفاع تركيز الهورمون الدرقي نتيجة الـتـهـاب الـدرقـيـة، والـفـرط الدرقي الناتج عن اليود (يود بازيدوف)، والانسمام الدرقي المفتعل factitious thyrotoxicosis. وانخفاض قبط اليود المشع الناتج عن زيادة كميات اليود شائع بين المرضى داخل المستشفيات، لأن كميات كبيرة من اليود موجودة في صبغات الـتـصـويـر الشعاعي التبايني radiographic contrast dyes، ومستحضرات الفيتامينات والأملاح والمقشعات ومحاليل المطهرات الموضعية.

اختبار التفريغ بالبيركلورات PERCHLORATE DISCHARGE TEST

يـقـيم هذا الاختبار الربط العضوي لليوديد داخل الدرقية. فعندما يكون الربط غير تام، تستمر الغدة باحتجاز كمية وفيرة من اليوديد. ومع ذلك، تفرغ هذه الكمية بعد إحباط عـملية النقل، لأن اليوديد يبقى حراً داخل الغدة الدرقية. وتحتوي الغدة الدرقية العادية على نسبة قليلة من اليوديد الحر، لأنه يتعضون بسرعة.

ويجرى اخـتـبـار الـتـفـريـغ بالبيركلورات القياسي، بجعل جرعة من نظير يود مشع تـتـراكـم في الـدرقـيـة. و بعد قياس محتوى الغدة من يود ١٢٣ القائف tracer I123، تعطى جرعة محصرة blocking dose من البيركلورات. و يشكل الانخفاض الملموس في قبط اليود المشع (> ١٥٪) اخـتـباراً إيجابياً، و يشير إلى عيب في الربط العضوي. و يلاحظ اختبار الـتـفـريـغ بـالـبيركلورات الإيجابي عند مرضى خلل الربط العضوي المحدد وراثياً، و بعض مرضى التهاب هاشيموتو الدرقي، ومرضى جريفز بعد معالجتهم باليود المشع [٥٠].

تركيز الهورمونات الدرقية في المصل (ت ٤ وت ٣)
SERUM THYROID HORMONE CONCENTRATION (T4 AND T3)

إن قياس تركيز ت ٤ الكلي المصلي وقياس منسب ت ٤ الحر free T4 index (و يعكس تركيز ت ٤ الحر المطلق)، هما أول اختبارين يجريان لمرضى يشك في إصابتهم بمرض درقي. وإذا اقترن ذلك مع التحليل السريري الدقيق، يمكن الوصول إلى تشخيص وظيفي دقيق فيما يزيد على ٩٠٪ من الحالات. وتتناسب حالة المريض الاستقلابية، في معظم الحالات، مع تركيز ت ٤ الحز المصلي أكثر مما تتناسب مع مستوى ت ٤ الكلي المصلي. وقياس تركيز ت ٤ الحر مضن ولا يتوافر للاستعمال اليومي حالياً. وهكذا يبقى منسب ت ٤ الحر القياس غير المباشر والأكثر استعمالا لـ ت ٤ الحر. وقد توافرت مؤخراً عدد تجارية commercial kits* لقياس ت ٤ الحر مباشرة، تعطي مقادير دقيقة[٢٦].

و يعكس أي تغيير في تركيز ت ٤ الكلي المصلي الاختلافات في ربط الهورمون أو إنتاجه. ومع أن قياس ت ٤ الحر هو الطريقة الوحيدة، التي يمكن بواسطتها التأكد من هذا الفرق بدون أدنى شك، فإن تركيز ت ٤ الحر يمكن تقديره بطريقة غير مباشرة بواسطة اختبارات تعكس ربط الهورمون. ففي اختبار قبط ت ٣ الراتيني T3 resin uptake، تقاس نسبة ت ٤ الحر بإغناء عينات مصلية بكميات قائفة tracer amounts من هورمون موسوم labelled hormone، وحضنها مع مادة جسيمانية particulate material غير قابلة للذوبان، وتتنافس مع زلالات الربط المصلية على ربط الهورمون. وتحدد نسبة الهورمون القائف المرتبط بالمادة الجسيمانية بعد فترة معقولة من الحضانة. وتتناسب هذه النسبة تناسباً عكسياً مع تركيز وألفة أماكن الربط الفارغة في زلالات ربط التيرونينات المصلية وخاصة جلوبيولين رابط التيرونين TBG. وعموماً يستعمل ت ٣ الموسوم labelled T3 كهورمون قائف tracer، كما يستعمل الراتين مبادل الأيونات ion-exchange resin كمادة جسيمانية. و يعطي ناتج مقدار القبط في الأنبوب × تركيز ت ٤ الكلي المصلي منسب ت ٤ الحر. وعلى العموم، هناك ارتباط وثيق بين منسب ت ٤ الحر وتركيز ت ٤ الحر المطلق في المصل. ويجب أن يحدد المدى العادي normal range لمنسب ت ٤ الحر في كل مختبر. وقد أصبح واضحاً الآن أن منسب ت ٤ ربما لم يكن دقيقاً، إذا كانت التغيرات في تركيز ت ٤ الحر متطرفة (ويمكن تجاوز هذا الخطأ

بالتعبير عن قبط ت٣ القائف tracer T3 uptake : حر/مربوط free / bound بدل حر/ كلي free/total) أو بتسوية القبط بالتعبير عنه كجزء من القبط في مصل قياسي [١٤] .
و يستعمل قياس مستويات ت٣ الكلية والحرة المصلية أساساً لمعرفة حالات خاصة من الفرط الدرقي كانسمامي ت٣ أو ت٤ .

زيادة تركيز الهورمون الدرقي في المصل

INCREASED SERUM THYROID HORMONE CONCENTRATION

انطباعات على السمية الدرقية Reflection of thyrotoxicosis

فرط الدرقية HYPERTHYROIDISM : إن زيادة الإنتاج الفعال للهورمون من الدرقية، سواء كان نتيجة مرض جريفز، أو دراق سمي متعدد العقيدات، أو غدوم سام، أو أسباب نادرة مثل الحمل العنقودي أو ورم التيروترف (منتج الموجهة الدرقية TSH)، يترافق بصفة خاصة مع ارتفاع المستويات المصلية، الكلية والحرة لـ ت٤ و ت٣.
ونسبة زيادة ت٣ المصلية أكبر من نسبة زيادة ت٤ ، بسبب إفراز ت٣ المفضل من غدد الفرط الدرقي. و ينتج عن ذلك نسبة ت٣ / ت٤ أعلى من النسبة العادية (الشكل ١-٤)



الشكل ١ - ٤

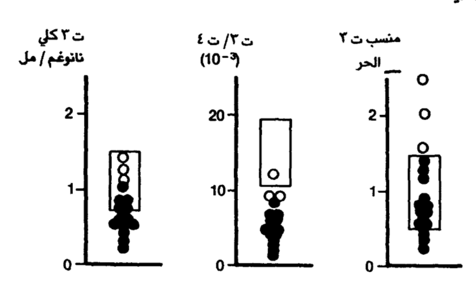
تفريق السمية الدرقية المحدثة بواسطة تدمير الدرقية، من مرض جريفز، باستعمال نسبة ت٣/ت٤ المصليين (نانوغم/ميكروغم).
(From Amino, N., et al : Lancet 2:344, 1978).

السمية الدرقية THYROTOXICOSIS : يتميز الفرط الدرقي الناتج عن هورمون درقي من منشأ خارجي (سمية درقية مفتعلة factitious thyrotoxicosis) أو عن تسرب الهورمون المنفعل passive leakage من الدرقية الملتهبة (التهاب درقي)، بتركيز مرتفع من ت٤ و ت٣ الكليين والحرين في المصل أيضاً. وعموماً تكون نسبة ت٣/ ت٤ عادية في هذين الاضطرابين. إضافة إلى ذلك، يكون قبط اليود المشع من الدرقية منخفضاً بسبب كبت الهورمون الدرقي للغدة الملتهبة القاصرة. و يوحي الجمع بين السمية الدرقية وقبط اليود المشع المتدني بسمية محدثة باليود (يود بازيدوف) أيضاً. وتتأكد زيادة اليوديد إذا زاد اليوديد البولي عن ١٠٠٠ ميكروغم يومياً.

انسمام ت٣ T3 TOXICOSIS : إن لدى ٥٪ إلى ١٠٪ من مرضى الفرط الدرقي الحقيقي تركيزاً مرتفعاً من ت٣ الحر والكلي، ومستوىً عادياً من ت٤. و يتسبب ذلك عن إفراز ت٣ المتزايد من الدرقية. و يتحول معظم هؤلاء المرضى في النهاية إلى النمط التقليدي، فينتهون بارتفاع مستويات كل من ت٣ و ت٤ في المصل. وانسمام ت٣ شائع أكثر في مناطق عوز اليود. والانسمام الدرقي المفتعل الناتج عن تناول ت٣ هو انسمام ت٣ ايضاً، ولكن مستوى ت٤ المصلي عند هؤلاء المرضى منخفض.

انسمام ت٤ T4 TOXICOSIS : يظهر مرضى الفرط الدرقي الحقيقي أحياناً انسماماً درقياً متميزاً بمستويات مرتفعة من ت٤ الكلي والحر مع مستويات عادية من ت٣ الكلي. ولكن يوجد لدى معظم هؤلاء المرضى تركيز مرتفع من ت٣ الحر في المصل. وقد تم وصف انسمام ت٤ عند المرضى المسنين الذين يعانون من أمراض حادثة intercurrent، والمرضى الذين تعرضوا إلى اليود في أثناء اختبارات التصوير الشعاعي التبايني، والأشخاص الذين تعرضوا للتخمة من اليود في مناطق عوزه[٦]. ومن المحتمل أن يحدث تدني تركيز ت٣ عند هؤلاء المرضى بسبب خلل في تحويل ت٤ في الأنسجة المحيطية إلى ت٣ بعد الأمراض الحادثة، أو بعد تناول الصبغة التباينية contrast dye. وقد تم وصف فرط التيروكسين الدموي المكتسب والمنعزل acquired isolated hyperthyroxinemia عند المرضى المعلولين، وهم في الحقيقة أسوياء الدرقية. فمستويات ت٣ الكلي والحر عادية أو منخفضة عند هؤلاء الأشخاص (الشكل ١ ــ ٥). لذلك يمكن التمييز بين هذه المجموعة من المرضى ومرضى الفرط الدرقي الحقيقي بدراسة تركيز ت٣ الحر. إضافة إلى ذلك يظهر مرضى فرط

التيروكسين الدموي المكتسب والمنعزل استجابة عادية من الموجهة الدرقية TSH إلى محررة التيروبين TRH [١٦].



الشكل ١ ـ ٥

فحوصات المهام الدرقيّة في أثناء مرض حاد. تشير الدوائر المغلقة إلى مرضى «أسوياء الدرقيّة المعلولين»؛ والدوائر الفارغة إلى «مفرطي الدرقيّة المعلولين»، ويمثّل المستطيل المدى العادي لكل من هذه المقاييس.

العلاقة مع زيادة ربط الهورمون Relation to increased hormone binding

إن ارتفاع تركيز كل من ت ٤ و ت٣ الكليين في المصل، المتزامن مع غياب السمية الدرقية، ينتج دائماً عن زيادة تركيز جلوبيولين رابط التيرونين TBG في المصل. ويجب في هذه الحالات، أن تكون المقادير الحرة المصلية لكل من ت ٤ و ت٣ عادية. و ينتج ارتفاع جلوبيولين رابط التيرونين المصلي غالباً عن استروجينات خارجية المنشأ (حبوب منع الحمل إلخ) والحمل. والعوامل التي تؤثر في اختلاف تركيز جلوبيولين رابط التيرونين TBG المصلي هي كالتالي:

أولا : زيادة جلوبيولين رابط التيرونين

أ) زيادة الاستروجين [الحمل، الفترة الوليدية، أدوية تحتوي على استروجينات (حبوب منع الحمل)]

ب) أمراض الكبد

١. التهاب الكبد المعدي والمزمن النشيط

Infectious and chronic active hepatitis

٢. التشمع المراري Biliary cirrhosis

جـ) البرفيريا المتقطعة الحادة

Acute intermittent porphyria

د) عيب وراثي Familial defect

ثانياً : انخفاض جلوبيولين رابط التيرونين

أ) زيادة الاندروجين (تيستوستيرون، ستيرويدات ابتنائية)

ب) أدوية (بريدنيزون [جرعة عالية]، ديلانتين، ساليسيلات)

جـ) التشمع المتقدم Advanced cirrhosis

د) متلازمة الكلاء Nephrotic syndrome

هـ) مرض مجموعي شديد severe systemic illness

و) عيب وراثي

إضافة إلى ذلك، يمكن أن يصاحب ارتفاع جلوبيولين رابط التيرونين اضطرابات كبدية عديدة (التهاب الكبد الحاد، التهاب الكبد المزمن النشيط، التشمع الصفراوي الاولي).

وقد وصفت مؤخراً حالة فرط التيروكسين الدموي الوراثي المنعزل familial isolated hyperthyroxinemia، بأنها يمكن أن يُشتبه بأنها انسمام درقي. وهؤلاء الأشخاص أسوياء درقياً ومعافون من النواحي الأخرى. و ينتج فرط التيروكسين الدموي عن وجود زلال من عائلة الألبيومين (فرط تيروكسين دموي ناتج عن خلل ألبيوميني دموي وراثي [FDH] familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia)، أو عن تركيز مرتفع من بري ألبيومين رابط التيروكسين (thyroxine binding prealbumin (TBPA في المصل. وربما كان فرط التيروكسين الدموي الناتج عن الخلل الألبيوميني الدموي الوراثي شائعاً، ولكن فرط بري ألبيومين الدموي رابط التيروكسين الوراثي نادر نسبياً على الغالب [٣٥، ٤٢، ٤٩]. وفي كلا الاضطرابين، تكون مستويات ت ٤ الكلية المصلية مرتفعة بينما تكون مستويات ت٣ الكلية عادية. و ينتج هذا النمط عن ربط ت ٤ المفضل بالمقارنة مع ربط ت٣ من قبل كل من البروتينين. و بسبب هذه الخاصية،

يكـــون قبــط ت٣ الراتينـــي الأنبوبـــي (in vitro resin T3 uptake (RT3U ، إما عادياً أو قليل الارتفاع. وعليه يكون منسب ت٣ الحر المحسوب مرتفعاً أيضاً ، في حين أن تركيز ت ٤ الحر المطلق عادي. وهؤلاء الأشخاص أسوياء درقياً واستجابة الموجهة الدرقية TSH إلى محررة التيروتروبين TRH عادية عندهم.

انخفاض تركيز الهورمون الدرقي في المصل

DECREASED SERUM THYROID HORMONE CONCENTRATION

العلاقة مع القصور الدرقي Relation to hypothyroidism

يتم الكشف عن القصور الدرقي من الناحية الكيميائية الحيوية بانخفاض مستويات ت ٤ و ت٣ الكلية والحرة في المصل. ويؤكد ارتباط هذا النمط بارتفاع الموجهة الدرقية TSH الأساسي المصلي، تشخيص الاخفاق الدرقي الأولي. ومن الممكن أن يكون لدى بعض المصابين بمرض مجموعي حادث (حوالي ١٠٪)، مستويات منخفضة من الهورمون الدرقي، ولكنهم في الحقيقة أسوياء درقياً. ويتميز هؤلاء المرضى عادة عن أسوياء الدرقية الحقيقيين، بالكشف عن مستوى الموجهة الدرقية الأساسي العادي، وعن ارتفاع تركيز ت٣م في المصل [١٠]. ومن الضروري إجراء اختبار محررة التيروتروبين حتى يستبعد القصور الدرقي، لأن الموجهة الدرقية الأساسية قد تكون مرتفعة عند بعض هؤلاء الأشخاص. وبصورة مميزة، تكون استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين عادية أو منبسطة بعض الشيء عند أسوياء الدرقية المعلولين، بينما تكون متزايدة في القصور الدرقي الأولي [١٠].

ومما يجدر الانتباه إليه، أن القصور الدرقي ربما كان مؤقتاً في حالات كثيرة [٢]. ويحدث هذا في المرحلة المتأخرة من التهاب الدرقية تحت الحاد وعند مرضى التهاب الدرقية المزمن الكامن (دون السريري) بعد الولادة. ويعاني مرضى أسوياء الدرقية، المعالجون بهورمونات درقية كابتة مدّة طويلة، من قصور درقي مؤقت بعد إيقاف العلاج. ومدة مرحلة القصور الدرقي متباينة، إلا أن معظم الأفراد يعودون إلى حالة سوي الدرقية خلال ٨ ــ ١٠ أسابيع. وبالمثل، يعاني مرضى الفرط الدرقي من قصور درقي بعد المعالجة الاجتثاثية ablative therapy ، بالجراحة أو اليود المشع، وقد تستمر هذه المرحلة مدة ٦ أشهر. وقد يستفيد بعض هؤلاء المرضى من المعالجة بالهورمون الدرقي، إذا ظهرت لديهم أعراض، إلا

أن معظمهم لا يحتاجون إليها. وإذا أعطيت، يمكن إيقافها بعد عدة أشهر، وتجرى اختبارات المهام الدرقية (ت٤، منسب ت٤ الحر، والموجهة الدرقية TSH) بعد ٨ أسابيع من إيقاف العلاج المعاوض لمعرفة ما إذا كان القصور الدرقي مؤقتاً أو دائماً.

و يتمكن بعض مرضى الإخفاق الدرقي الجزئي من الاحتفاظ بحالة سوي الدرقية بتفضيل إفراز ت٣. و يشاهد ذلك بصورة خاصة عند الأشخاص المصابين بمرض هاشيموتو ومرضى مناطق عوز اليود والدراق المتوطن، حيث تتدنى مستويات ت٤ الكلية والحرة إلى مستويات منخفضة في المصل؛ وتفرز الغدة الدرقية، بصورة مفضلة، ت٣ استجابة إلى ارتفاع مستويات الموجهة الدرقية TSH، ونتيجة ازدياد حساسية الغدة إلى الموجهة الدرقية أيضاً؛ و بذلك تثبت الحالة السوية درقياً من ناحية سريرية. وقد ينشأ نمط مماثل عند المرضى الذين عولجوا معالجة اجتثاثية، ومعظم هؤلاء يصبحون قاصرين درقياً، خصوصاً أولئك الذين لديهم زيادة في مستويات أجسام مضادة الدرقية.

العلاقة مع انخفاض ربط الهورمون الدرقي

Relation with decreased thyroid hormone binding

بما أن جلوبيولين رابط التيرونين TBG هو الزلال الأكبر الذي ينقل ت٤ و ت٣، فإن نقصان تركيزه يؤدي إلى مستويات كلية مصلية منخفضة منهما (ص ٣٤). أما انخفاض مقادير الألبيومين و بري البيومين رابط التيروكسين في المصل، فإنها لا تغير مستويات التيرونينات المصلية بصورة كبيرة. والمرضى ذوو المقادير المنخفضة من جلوبيولين رابط التيرونين المصلي عاديون استقلابياً، لأن تركيزي ت٤ و ت٣ الحرين عاديان في المصل. والاضطرابات المصحوبة بانخفاض تركيز جلوبيولين رابط التيرونين المصلي مدرجة في (ص ٣٤). وغالباً ما تنتج مستويات جلوبيولين رابط التيرونين المتدنية عن خلل في إنتاجه من الكبد، كما يحدث في التشمع الناشيء عن المعالجة بالأندروجين والجلوكوكورتيدات، أو تنتج عن اضطرابات مجموعية حادة أو مزمنة. وقد تؤدي أيضاً زيادة الخسارة المصاحبة لمتلازمة الكلاء nephrotic syndrome أو الاعتلال المعوي فاقد الزلال protein losing enteropathy، إلى نقصان مستويات جلوبيولين رابط التيرونين المصلي serum TBG.

وقد يعاني المرضى بعلل مجموعية شديدة severe systemic illnesses من خلل في

ربط ت٤ و ت٣ بجلوبيولين رابط التيرونين. و يبدو أن ذلك مرتبط بظهور مادة تحبط الهورمون في البلازما في أثناء المرض الشديد[٩]. وعليه يمكن أن ينتج انخفاض ت٤ الكلي المصلي عند مريض بعلة مجموعية عن الجمع بين انخفاض تركيز جلوبيولين رابط التيرونين TBG وخلل في ربط ت٤ إليه. و يكون ت٣ الكلي المصلي منخفضاً بصفة خاصة، عند مرضى العلل المجموعية غير الدرقية (متلازمة ت٣ المنخفض)، وغالباً ما ينتج ذلك عن خلل في تحويل ت٤ إلى ت٣، أكثر من كونه ناشئاً عن انخفاض مستوى جلوبيولين رابط التيرونين أو عن خلل في عملية الربط.

ومستويات ت٤ الحر عادية لدى معظم هؤلاء المرضى، ومقادير ت٣ الحر المصلي منخفضة عندهم. وعلى أية حال، يمكن أن تعطي الطرق غير المباشرة، التي تقيس ت٤ الحر (منسب ت٤ الحر)، مستويات منخفضة ومزيفة في هذه الحالة؛ إذ يكون منسب ت٤ الحر، كما يحتسب من قبط ت٣ الراتيني التقليدي ومن ت٤ الكلي، منخفضاً على الأغلب. و يصحح هذا الخطأ جزئياً بتسوية قبط ت٣ الراتيني أو التعبير عنه: حر/مربوط بدلا من حر/كلي[١٤]. وت٣م rT3 المصلي مرتفع في متلازمة ت٣ المنخفض، والموجهة الدرقية TSH الأساسية المصلية عادية؛ و بذلك يمكن تمييز هؤلاء المرضى من مرضى القصور الدرقي. ومن ناحية ثانية، هناك طريقة أكثر دقة، إذا اشتبه بهذه الحالة، وهي قياس تركيز ت٤ الحر المصلي مباشرة[٢٦]. و يعتبر مرضى متلازمة ت٣ المنخفض عاديين استقلابياً من الناحية العملية، ولا تجب معالجتهم بالهورمون الدرقي. وعادة تتبدد هذه الحالة بعد الشفاء من العلة الحادة. ولم يتقرر بعد إذا كانت هذه التغيرات مضرة أم لا على المدى البعيد..

ت٣ المعكوس في المصل (ت٣م) SERUM REVERSED T3(rT3)

إن ت٣ م هو على الغالب، نتاج انحلال غير فعال لنكوص degradation ت٤ في الأنسجة المحيطية، وتفرز الدرقية كميات قليلة منه. ومستو ياته الكلية مرتفعة في فرط الدرقية ومنخفضة في قصورها. ولقياس ت٣ م المصلي استعمالان سريريان. فمستو ياته مرتفعة عند نهاية الحمل في السائل السلوي amniotic fluid وفي دم الحبل السري. ومستو ياته منخفضة عند الرضع المصابين بقصور درقي وليدي. لذلك يمكن أن تستخدم مستويات ت٣م عملياً في تقصي القصور الدرقي قبل الولادة. ولكن استعماله المجدي

يكمن في إيجاد مستويات مرتفعة من ت٣م الكلي والحر في المصل عند الذين يعانون من متلازمة سوي الدرقية المعلول أو ت٣ المنخفض euothyroid-sick or low T3 syndrome ، إذ يكون العديد من هؤلاء الأفراد مصحوبين بمستويات منخفضة من ت٤ الكلي والحر في المصل. و يتفق ارتفاع مقدار ت٣م في هذه الحالة مع حالة سوي الدرقية، بينما يوحي المقدار المنخفض بوجود القصور الدرقي [١٠]. وتنحو مقادير ت٣م عند المصابين باليوريميا إلى كونها عادية. لذلك لا يمكن استثناء تشخيص القصور الدرقي بقياس مستويات ت٣م.

جلوبيولين الدرقية المصلي SERUM THYROGLOBULIN

يوجد جلوبيولين الدرقية بتركيز منخفض (١٠ نانوغم/مل) في المصل. و يعكس ذلك إفراز الدرقية لهذا الجزيء الكبير. وتوجد مستويات مرتفعة منه عند مرضى الدراق، والفرط الدرقي، والتهاب الدرقية، وأورام الدرقية. و يكون جلوبيولين الدرقية منخفضاً في الانسمام الدرقي المفتعل factitious thyrotoxicosis ، وتساعد هذه الخاصية في تمييز هذه الحالة من التهاب الدرقية تحت الحاد [٣٣].

وتستعمل مستويات جلوبيولين الدرقية سريرياً بشكل رئيسي في معالجة سرطان الدرقية، ولكن لا يمكن الاستفادة من قياسه في التمييز بين الأورام الحميدة والخبيثة، لأن مستوياته مرتفعة في كلا الاضطرابين. أما فائدته العظمى فتكمن في متابعة مرضى السرطان الدرقي بعد استئصال الدرقية، إذ يجب أن تكون مستوياته عادية أو غير قابلة للقياس، إذا لم يكن هناك مرض نقيلي metastatic disease . و يرتفع جلوبيولين الدرقية المصلي عند معظم المرضى الذين تنشأ عندهم رجعة recurrence ورمية أو مرض نقيلي. لذلك، يُعَدُّ هذا الاختبار واسماً marker مهماً في الكشف عن انتكاس سرطان الدرقية [٤٤، ٥١].

الكالسيتونين المصلي SERUM CALCITONIN

ان الكالسيتونين هورمون تفرزه الخلايا جنب الجريبية (خلايا ك C cells) من الدرقية العادية. وتتوافر الآن مقايسات مناعية شعاعية تستطيع تمييز المدى العادي للكالسيتونين البلازمي من المستويات المرتفعة. و يترافق ارتفاع الكالسيتونين المصلي مع عدد من الحالات؛ وأهمها سريرياً سرطان الدرقية اللبي medullary thyroid carcinoma (MTC) ، إذ تكون مستويات الكالسيتونين الأساسية

في المصل مرتفعة عند معظم المرضى بهذا السرطان، وعادية عند البعض منهم. و يتم تشخيص سرطان الدرقية اللبي عند هؤلاء المرضى بتسجيل ارتفاع في مستوى الكالسيتونين المصلي استجابة إلى اختبار استفزازي باستعمال الكالسيوم أو البنتاجسترين[٤٦].

العوامل التي تؤثر في اختبارات المهام الدرقية

الادوية DRUGS

يُحبط عدد من الأدوية نزع اليود من ت٤ لتحويله إلى ت٣، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات ت٣ المصلية. وتشمل هذه الأدوية بروبايل ثيو يوراسيل (PTU) propylthiouracil، و بروبرانولول propranolol، وجلوكوكورتيكويدات glucocorticoids، وأميودارون amiodarone، وأصباغ اليود المختلفة التي تستعمل في اختبارات التصوير الشعاعية[٧]. وتترافق حالة انخفاض ت٣ هذه عموماً، مع ارتفاع مستوى ت٣م ومستويات ت٤ والموجهةالدرقية TSH العادية.

ويمكن أن تنتج عن استعمال الأميودارون والأصباغ التباينية التي تستخدم في التصوير الشعاعي، زيادة في مستويات ت٤ الكلي والحر في المصل، بسبب إحباط خاص لنزع يود ت٤ إلى ت٣ داخل النخامية، فتنتج عن ذلك زيادة في إفراز الموجهة الدرقية التي تحفز بدورها إفراز ت٤ من الدرقية. و بالرغم من فرط ت٤ الدموي، يعتبر هؤلاء الأشخاص أسوياء درقياً، لأن ت٣ المصلي منخفض. ومع ذلك يمكن لأصباغ اليود إحداث فرط درقي حقيقي (يود بازيدوف)، لهذا يجب إجراء تقييم مفصل بدرجة أكبر للهورمون الدرقي، إذا اشتبه بالفرط الدرقي سريرياً.

و يقلل الفينيتوين (ثنائي فينيل هيدانتوين) phenytoin (diphenylhydantoin [DPH]) تركيز ت٤ الكلي المصلي بازاحة ت٤ عن جلوبيولين رابط التيرونين TBG، و بتعزيز توليد ت٣ من ت٤. و يؤدي العمل الأخير إلى تدني تركيز ت٤ الحر المصلي. أما مستويات ت٣ الكلي الحر في المصل فهي عادية عند الذين يتناولون دواء الفينيتوين. وتكون مستويات ت٣م متدنية بنسبة تدني ت٤. وعموماً، تكون مستويات الموجهة الدرقية TSH عادية ومتناسبة مع الحالة الاستقلابية لهؤلاء المرضى[٨].

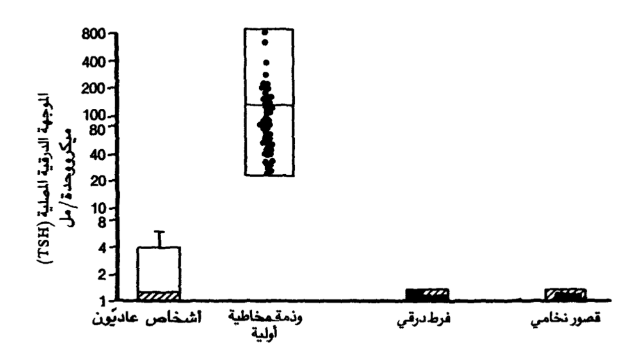
الاجسام المضادة ANTIBODIES

لقد تم اكتشاف أجسام مضادة موجهة ضد ت ٤ و ت ٣ عند بعض مرضى التهاب الدرقية المزمن، والقصور الدرقي الأولي، ومرض جريفز، واللمفوم الدرقي [٢٤]. وتكون التيرونينات المصلية إما مرتفعة أو منخفضة بصورة مزيفة اعتماداً على طريقة التحليل؛ إذ تعطي المقايسات التي تعتمد على تحديد نسبة الربيطة القائفة tracer ligand المربوطة بجسم مضاد خارجي المنشأ (المستعمل في طريقتي الطور الصلب solid phase، أو الجسم المضاد المزدوج double antibody)، مستويات مرتفعة من ت ٤ و ت ٣، بسبب التعداد المتدني الذي يرافق الجسم المضاد من المنشأ الخارجي. ومن ناحية أخرى، تعطي المقايسات التي تقيس الربيطة الموسومة الحرة free tracer ligand (مثل طريقتي الفحم المطلي coated charcoal أو سيفاديكس Sephadex)، مستويات منخفضة من ت ٤ و ت ٣، بسبب التعداد المنخفض في الجزء الحر. وكلما كانت مستويات ت ٤ و ت ٣ متضاربة مع الصورة السريرية بشكل واضح، فان الاشتباه بوجود أجسام مضادة من منشأ داخلي يكون قوياً.

تقييم محور الوطاء ــ النخامية ــ الدرقية
EVALUATION OF HYPOTHALAMUS-PITUITARY-THYROID AXIS

تركيز الموجهة الدرقية الاساسي في المصل
BASAL SERUM THYROTROPIN (TSH) CONCENTRATION

إن قياس تركيز الموجهة الدرقية المصلية الأساسي بمقايسة مناعية شعاعية حساسة، هي الطريقة المثلى للكشف عن الإخفاق الدرقي الأولي (الشكل ١ ــ ٦). ففي الإخفاق الدرقي الأولي، يكون مستوى الموجهة الدرقية المصلي المرتفع، مصحوباً بمستويات منخفضة من ت ٤ و ت ٣. ومع ذلك، يمكن أن تبقى مستويات الهورمونات المصلية (خصوصاً ت ٣) ضمن المدى العادي أو حتى مرتفعة ارتفاعاً طفيفاً، إذا كان الاحتياطي التعويضي للدرقية كافياً. و يوجد هذا النمط ــ ارتفاع تركيز الموجهة الدرقية، وانخفاض ت ٤، ومستوى ت ٣ عادي ــ بكثرة في مرض هاشيموتو. و يوصم هذا الجمع بالقصور الدرقي الكامن (دون السريري)، لأن الكثيرين من هؤلاء المرضى، خصوصاً ذوي مستويات الموجهة



الشكل ١ ـ ٦

تركيز الموجهة الدرقيّة المصليّة serum TSH في حالات مختلفة. تشير المناطق المخططة إلى قيم لا يمكن تمييزها من الصفر؛ وتبيّن الدوائر المغلقة قيمة الموجهة الدرقيّة المصليّة لدى عدد من المرضى. ويلاحظ في قصور الدرقيّة الاولي الطفيف ارتفاع أقل مما هو مبيّن، في تركيز الموجهة الدرقيّة المصليّة.

الدرقية المصلية المرتفعة، يتجهون نحو القصور الدرقي السريري في النهاية.

و يشير القصور الدرقي المصحوب بمستويات الموجهة الدرقية العادية أو غير القابلة للقياس، إلى قصور درقي ثانوي ناتج عن عوز نخامي (عوز الموجهة الدرقية)، أو عوز وطائي (عوز محررة التيروترو بين TRH) (الشكل ١ـ٦). وقد يكون لدى العديد من المصابين بقصور درقي ثانوي (حوالي ٢٥٪) ارتفاعات متوسطة في مقادير الموجهة الدرقية المصلية. و ينشأ هذا التناقض عن إفراز موجهة درقية تتفاعل مناعياً، ولكنها خاملة بيولوجياً [١٣].

وتركيز الموجهة الدرقية غير قابل للقياس عند معظم مرضى السمية الدرقية (الشكل ١ ـ ٦). ومعظم المقايسات المناعية الشعاعية الموجودة حالياً لقياس الموجهة الدرقية، لا تميز بين مستواها المصلي الأساسي المكبوت من المدى العادي. وقد يصبح التمييز بين مرضى السمية الدرقية والأشخاص العاديين منظوراً في المستقبل، إذا استحدثت مقايسات مناعية شعاعية أكثر حساسية، لتحليل الموجهة الدرقية الأساسية في المصل. أما في

الوقت الحاضر، فإن استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروترو بين هي الاختبار الأفضل لتقييم شخص ما، إذا كان سوياً أو مفرطاً درقيا؛ إذ لا تحدث محررة التيروترو بين TRH ارتفاعاً في الموجهة الدرقية المصلية عند مريض السمية الدرقية.

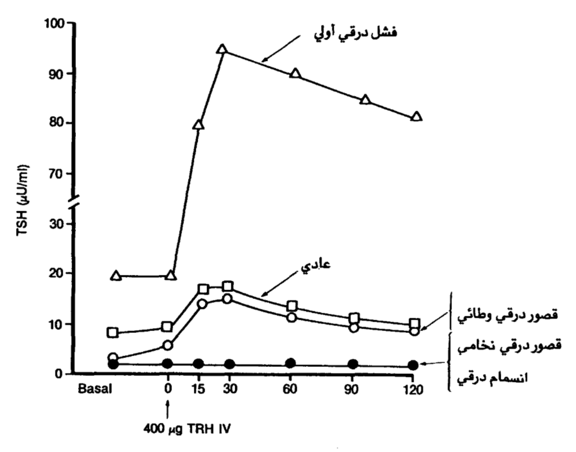
و يصاحب حالات الفرط الدرقي النادرة، التي تنتج عن فرط إفراز الموجهة الدرقية من قبل أورام نخامية، ارتفاع في مستوى الموجهة الدرقية المصلية. كما لوحظ إضافة إلى ذلك، زيادة متفاوتة في تركيز الوحيدة (أ) subunit (a) بالمقارنة مع الوحيدة (ب). ومن ناحية ثانية، لا يظهر هؤلاء الأشخاص استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروترو بين. ومن الممكن وجود فرط إفراز الموجهة الدرقية عند بعض المصابين بمقاومة الأنسجة المحيطية للهورمون الدرقي، وعند آخرين بدون ورم نخامي. والعلاقة بين وحيدتي الموجهة الدرقية (أ) و(ب) عادية عند هؤلاء المرضى، واستجابة الموجهة الدرقية الى محررة التيروترو بين عادية عندهم أيضاً [٢٨]. وقد تم وصف مثل هؤلاء المصابين بمقاومة الأعضاء المستهدفة target organs للهورمون الدرقي في الآونة الأخيرة فقط [٥٦]. وهم يظهرون ارتفاعاً في مستويات كل من ت٤ وت٣ الكلين والحرين في المصل. وتكون الموجهة الدرقية المصلية إما عادية أو مرتفعة على عكس ما هو متوقع عندما تكون مقادير الهورمون الدرقي مرتفعة. ويحتاج المصابون بمقاومة نسيجية عامة إلى كمية كبيرة من الهورمون الدرقي حتى يبقوا أسوياء استقلابياً، أما الذين تقتصر مقاومة الهورمونات عندهم على النخامية فيصبحون سميين درقياً، لأن استجابة الأنسجة المحيطية إلى زيادة الهورمون الدرقي عادية. وهذه المتلازمات نادرة ومعظمها وراثي، لذلك يساعد التقصي العائلي في تمييز هذه الاضطرابات عن فرط درقي ناتج عن أورام تفرز الموجهة الدرقية [٥٦].

اختبار تنبيه محررة التيروتروبين TRH STIMULATION TEST

يمكن الكشف عن احتياطي الموجهة الدرقية من المنشأ الداخلي، الذي تفرزه خلايا التيروتروف النخامية، باستجابة إفراز الموجهة الدرقية من هذه الخلايا إلى محررة التيروترو بين من منشأ خارجي. وتتناسب استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروترو بين مع تركيز الموجهة الأساسي الأولي في المصل، أي إنه كلما ارتفع مستوى الموجهة الدرقية الأساسي، ارتفعت استجابتها إلى محررة التيروترو بين. وهكذا، يضخم هذا الاختبار أي خلل في نسبة إفراز الموجهة الدرقية. و يؤكد غياب الاستجابة في السمية الدرقية وجود

إحبـاط في إفراز المـوجهة الدرقية. و يساعد هذا الاختبار كثيراً في تشخيص المصابين بفرط درقي ذي مظاهر غير عادية أو فرط درقي خامل **apathetic hyperthyroidism** .

و يتـم إجراء الاختـبـار القياسي بسحب عينات الدم لقياس مستويات الموجهة الـدرقـيـة المصلية، ١٥ دقيقة قبل إعطاء جرعة (٤٠٠ ميكروغم) من محررة التيروترو بين في الـوريـد، ثـم عـنـد إعـطائها، ثم بعد ١٥ و٣٠ و٦٠ و٩٠ و١٢٠ دقيقة من إعطائها. و يرتفع تـركـيـز الموجهة الدرقية إلى القمة عند الأشخاص العاديين بسرعة بعد ١٥ إلى ٣٠ دقيقة، ثم يـنـخـفض ببطء على مدى ساعتين إلى ثلاث ساعات (الشكل ١ ــ ٧). ومدى الاستجابة الـطـبـيـعـية واسع. وتتراوح الزيادات العادية بين ٢٥ الى ٣٠ ميكروووحدة/مل، بمعدل ١٥ ميكروووحدة / مل تقريباً.



الشكل ١ ـ ٧

الموجهة الدرقيّة الأساسيّة TSH في المصل واستجابتها إلى محررة التيروتروبين TRH (٤٠٠ ميكروغم في الوريد)، كما هي مبيّنة بالنسبة إلى أشخاص عاديين وآخرين مصابين باضطرابات درقيّة مختلفة.

وتتزايد استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروترو بين في القصور الدرقي الأولي. وإذا كان تركيز الموجهة الدرقية المصلية الأساسي مرتفعاً، وكانت الفحوصات السريرية والكيميائية الحيوية متفقة مع تشخيص قصور درقي، فعندها يكون اختبار محررة التيروترو بين غير مبرر حتماً. أما إذا كان لدى المريض زيادة طفيفة أو ملتبسة في مستوى الموجهة الدرقية المصلية الأساسي، فان استجابتها المتزايدة إلى محررة التيروترو بين تؤكد تشخيص القصور الدرقي. و يتميز القصور الدرقي ذو المنشأ النخامي بتركيز الموجهة الدرقية المنخفض، و باستجابة طفيفة أو معدومة إلى محررة التيروترو بين. و بالمقارنة مع ذلك، يتميز الإخفاق الدرقي الناتج عن عيب وطائي باستجابة عادية أو متأخرة القمة.

واكثر استعمال سريري لاختبار تنبيه محررة التيروترو بين في الوقت الحالي، هو في حالات اشتباه السمية الدرقية، عندما توحي بذلك الدلائل السريرية، ولكن مستو يات ت٤ و ت٣ المصلية الكلية والحرة ملتبسة؛ إذ تؤكد الاستجابة دون العادية أو المنبسطة تشخيص الانسمام الدرقي. ومع ذلك، لا تكون الاستجابة دون العادية واصمة للانسمام الدرقي، لأن مثل هذا النمط موثق عند بعض أسو ياء الدرقية المصابين باضطرابات درقية تشمل غدومات درقية مفرطة وظيفياً، واعتلال جريفز العيني، ومرض جريفز المعالج، ودراقاً متعدد العقيدات. لذلك يجب أن يعتمد القرار النهائي في ضرورة التدخل العلاجي، على الوضع السريري للمريض.

اختبار كبت الدرقية THYROID SUPPRESSION TEST

إن قبط اليود المشع من قبل الغدة المفرطة وظيفياً بصورة تلقائية، لا يتم كبته بمجموعة جرعات من ت٣ (١٠٠ ميكروغم يومياً لمدة ٨ إلى ١٠ ايام)، بغض النظر عن السبب. إذ يكون عمل الغدة الدرقية مستقلا عن الموجهة الدرقية، في جميع حالات الفرط الدرقي الحقيقي، و بالتالي لن يكبت الهورمون من المنشأ الخارجي مهام الدرقية. و بالرغم من أن اختبار الكبت الشاذ عند استعمال ت٣ في حالات الفرط الدرقي، ليس واصماً لتشخيص مرض جريفز، إلا أنه يشير إلى هذا الاضطراب بقوة. وعلى العموم، تُعَدُّ الاستجابة عادية إذا انخفض قبط اليود المشع إلى أقل من نصف القبط المبدئي.

وفي الوقت الحاضر، حل اختبار محررة التيروترو بين محل اختبار كبت ت٣ بصورة كبيرة، للتأكد من تشخيص الفرط الدرقي الطفيف. ويختلف اختبار كبت ت٣ عن

اختبار محررة التيروترو بين بكون الاختبار الأول دليلا على تلقائية الدرقية، بينما يبين اختبار محررة التيروترو بين TRH إذا ما كانت النخامية تستشعر بوجود كمية عادية أو متزايدة من الهورمون الدرقي في الدورة الدموية.

وقد حل اختبار محررة التيروترو بين محل اختبار كبت ت٣ عند المرضى المسنين والمصابين بمرض قلبي. فاذا اشتبه بوجود غدة درقية لا يمكن كبتها، عند مثل هؤلاء المرضى، فان اختبار ت٣ يعرضهم للمعاناة من التأثيرات المؤذية الناجمة عن زيادة مستويات الهورمونات الدرقية المجتمعة من المنشأين الداخلي والخارجي. لذلك، فان اختبار محررة التيروترو بين آمن من اختبار كبت ت٣. و يتوافق الاختباران عند معظم المرضى، ومع ذلك، ذكر التناقض بينهما عند المصابين بمرض جريفز السوي درقياً euthyroid Graves' disease [١١، ٣٣].

اختبار تنبيه الموجهة الدرقيّة TSH STIMULATION TEST

من النادر أن يستعمل اختبار تنبيه الموجهة الدرقية الآن، فلقد صاحبته تأثيرات جانبية عديدة، واستعيض عنه باختبار محررة التيروترو بين. و يعتمد الاختبار على مقدرة الموجهة الدرقية من منشأ خارجي أن تحدث زيادة في قبط اليود المشع من الدرقية. وفائدته المحتملة لا تزال تكمن في التنبؤ بوجود درقية مكبوتة فعالة عند المرضى الذين عولجوا بهورمون درقي لمدة طويلة، كما يمكن استعماله في تيسير إيقاف علاج الكبت بنجاح. ويمكن استعمال التفريس الومضاني scintigraphy بعد تنبيه الموجهة الدرقية، لمعرفة ما إذا كان عدم تراكم يود ١٢٣ القائف tracer I_{123} في جزء من الدرقية ناتجاً عن لا تكوُّن نصفي hemiagenesis أو عن نسيج درقي عادي ولكنه مكبوت عند مريض بغدوم درقي مفرط وظيفياً hyperfunctioning thyroid adenoma.

اختبارات أمراض الدرقية منيعة الذاتية

TESTS FOR AUTOIMMUNE THYROID DISEASES

وسمات اضطرابات المناعة الذاتية Markers of autoimmune disorders

إن الاضطرابات الدرقية الثلاثة الكبرى التي يعتقد أن المناعة الذاتية أساسية في تكوينها هي مرض جريفز والتهاب هاشيموتو الدرقي والقصور الدرقي الأولي الضامر

primary atrophic hypothyroidism . وتتميز كلها بوجود عيارات مرتفعة من أجسام مضادة ذاتية في المصل. وتشمل أكثر الاختبارات المستعملة، أجسام مضادة الجسيم الصغري antimicrosomal antibodies وأجسام مضادة جلوبيولين الدرقية antithyroglobulin antibodies . وتتوافر الآن مجموعة عدد تجارية لقياس هذه الأجسام المضادة بدقة. وفائدة اختبار مضادة الجسيم الصغري أكبر لأنه إيجابي بعيار مرتفع في كثير من المرات. وأجسام مضادة الجسيم الصغري موجودة عند كل مرضى (٩٥٪) هاشيموتو تقريباً، ونسبة عالية (٨٠٪) من مرضى جريفز، ولكن نسبتها عند مرضى القصور الدرقي الضامر أقل من ٧٠٪. وتوجد عيارات منخفضة منها عند حوالي ١٠٪ من الأشخاص العاديين وعند بعض مرضى أورام الدرقية.

وتظهر الأجسام المضادة بعيارات متوسطة بصورة مؤقتة عند مرضى التهاب الدرقية تحت الحاد، وقد توجد عند ٥٠٪ من مرضى متلازمة التهاب الدرقية الليمفاوي وفرط الدرقية الذي يشفى تلقائياً (التهاب الدرقية الصامت silent thyroiditis)[٣٨]. و يكون قبط اليود الدرقي المشع من الدرقية في كلا الاضطرابين، منخفضاً في أثناء فترة الانسمام الدرقي، وهذه ميزة مفيدة في تفريق هذه الحالات من حالات الفرط الدرقي الحقيقي. و يوحي وجود الاجسام المضادة بأن منشأ القصور الدرقي يكمن في الغدة الدرقية وليس ناتجاً عن قصور وطائي أو نخامي.

ومما يلفت النظر، أن أجسام مضادة الجسيم الصغري وأجسام مضادة جلوبيولين الدرقية عند مريضات الدرقية منيعة الذاتية، تنخفض باستمرار في أثناء الحمل. و بعد الوضع، ترتد عيارات الأجسام المضادة، وتصل الذروة بعد ٣ إلى ٤ أشهر. ويمكن ربط تفشي حدوث كل من الانسمام والقصور الدرقيين بصورة مؤقتة في فترة النفاس، بهذه التغيرات في عيارات الأجسام المضادة[٢].

اختبارات خاصة بجلوبيولينات المناعة في مرض جريفز
SPECIFIC TESTS FOR IMMUNOGLOBULINS IN GRAVES' DISEASE

من المتفق عليه، أن مرض جريفز ينتج عن وجود جلوبيولين أو جلوبيولينات مناعية مصلية، ترتبط بالغشاء الدرقي البلازمي، وتنشط أنزيم الأدينيلات الحلقي adenylate cyclase ، وتحدث نمواً درقياً وتزيد نسبة إنتاج وإفراز الهورمون. ولتوضيح وجود

مثل هذه الجلوبيولينات، نعتمد على اختبارات فعاليتها الحيوية. ولا يتوافر أي من هذه الاختبارات للاستعمال الروتيني، ولكن يمكن الحصول عليها من مختبرات البحوث المتخصصة. وقد تم الكشف عن هذه الجلوبيولينات المناعية في البداية، بمقايسات حيوية يشار إليها عموماً بمقايسة الموجهة الدرقية طويلة المفعول LATS. وهذه المقايسة إيجابية عند عدد متوسط (حوالي ٥٠٪) فقط من المصابين بمرض جريفز. وفي الفترة الأخيرة، تم تطوير مقايسات لإحباط ربط الموجهة الدرقية الموسومة بيود ١٢٥. وتقيم هذه المقايسات إذا ما كان باستطاعة جلوبيولين المناعة ج IgG من المريض أن يحبط ربط الموجهة الدرقية الموسومة، مع مستقبلاتها في مستحضرات الغشاء الدرقي البشري (جلوبيولينات مناعة تحبط ربط الموجهة الدرقية [TSH binding-inhibitory immunoglobulin [TBII). والمقايسات الإيجابية لهذه الجلوبيولينات موجودة عند ٥٠٪ إلى ٨٠٪ من المصابين بمرض جريفز النشيط. وبالرغم من سهولة إجراء هذه المقايسة، فإنها لسوء الحظ لا تتفق تماماً مع نشاط مرض جريفز وشدته.

وأكثر مقايسة يؤمل عليها في الوقت الحاضر، هي التي تقيس قدرة جلوبيولين المناعة ج IgG على زيادة تركيز أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP في شرائح درقية بشرية، ومستحضرات الأغشية، أو (مؤخراً) في مزرعة خلايا درقية (جلوبيولين المناعة منبه الدرقية [thyroid-stimulating immunoglobulin [TSI). وهذه الفحوصات إيجابية عند ٨٠٪ إلى ٩٠٪ من المصابين بمرض جريفز. وقد طورت الدراسة المنهجية المتقدمة، بصورة مثيرة، حساسية مقايسة جلوبيولين المناعة منبه الدرقية TSI، باستعمال خلايا مزروعة. وتوحي النشرات الحديثة أن عياراتها تتفق مع النشاط المرضي، وأن هذا الاختبار يمكن استعماله في التنبؤ باستجابة المصاب بمرض جريفز إلى مساق علاجي طبي بأدوية مضادة الدرقية. ويوحي ارتفاع جلوبيولين المناعة منبه الدرقية TSI عند امرأة حامل مصابة بمرض جريفز، بأن ذريتها معرضون للاصابة بالانسمام الدرقي الوليدي. وقد يصبح استعمال هذا الاختبار بشكل روتيني مبرراً، إذا أظهرت الدراسات السريرية المقارنة الأخرى درجة عالية من الخصوصية والاتفاق مع نشاط مرض جريفز[٢٢].

تصوير الدرقية THYROID IMAGING

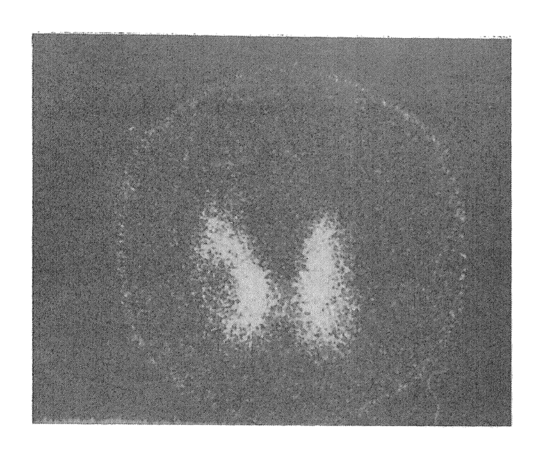
التفريس الومضاني الخارجي EXTERNAL SCINTIGRAPHY

ييسر هذا الإجراء باستعمال النظائر المناسبة، تقييم حجم الغدة الدرقيّة الوظيفيّة وشكلها وخصائصها. ويمكن الكشف عن المواد الموسومة بالنظائر التي تفضل التمركز في الدرقية وقياسها بواسطة مفراس مسطر rectilinear scanner، أو بكاميرا ومضان ثابتة statioary scintillation camera. و يطبع المفراس المسطر صورة الدرقية بالتحرك بنمط معين فوق مجال الدرقية. و يسجل ما يطبع بطراز من التنقيط على ورق أو فلم تصوير شعاعي. وتقدر هذه التفريسة حجم الدرقية بدقة، وهي قيمة في احتساب جرعات يود ١٣١ في معالجة الفرط الدرقي. وتسمح أيضاً بتحديد موقع العقيدة الدرقية المجسوسة باستعمال واسم مشع radioactive marker. إلا أن هذا الاجراء، يحتاج إلى وقت طويل، والمعالم المطبوعة ليست واضحة بالمقارنة مع الجاما كاميرا.

إن كاميرا الومضان الثابتة ذات الثقب الصغيرpin-hole (جاما كاميرا) التي تفحص مجال الدرقية كله، أكثر رواجاً في الوقت الحاضر. وتعرض الصورة على شاشة فلورية، كما يمكن طبعها فوتوغرافياً (الشكل ١ ــ ٨). وهذه الطريقة أسرع وأكثر وضوحاً من المفراس المسطر (حوالي ١ ــ ٥ر١ سم). إضافة إلى ذلك، يمكن أخذ لقطات جانبية ومائلة، مما ييسر تحديد مواقع العقيدات الغائرة بدقة.

وتستعمل في تصوير الدرقية نظائر اليود المشع. و يستعمل حالياً يود ١٢٣ في التفريس التشخيصي الروتيني. فحياته النصفية قصيرة (١٢ ساعة)، والجرعة الشعاعية التي يتعرض لها المريض صغيرة جدّاً (٣٠ ميليراد)، في حين أن الجرعة الشعاعية لتفريسة يود ١٣١ هي حوالي ٥٠٠ ميليراد. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة ماسة لاستعمال يود ١٣١ في الكشف عن نقيلات بعيدة من السرطانات الدرقية المتمايزة.

ويحتجز التكنيشيم ٩٩م بيرتيكنيتات بواسطة الدرقية أيضاً. ويمكن استعماله في تصويرها. إلا أن هذا النظير لا يتعضون، و يرشح بحرية من الغدة الدرقية خلال وقت قصير. و بسبب حياته النصفية القصيرة ومكوثه المؤقت داخل الغدة، فإن التعرض الشعاعي منخفض جداً (١٠ ميليراد). لذلك يمكن إعطاء جرعات كبيرة من تيكنيشيم ٩٩م



الشكل ١ ـ ٨

تفريسة جاما كاميرا للدرقيّة. صورة ومضانية للدرقيّة بيضاء على أرضية سوداء. تبيّن التفريسة (منظر امامي) درقيّة ذات حجم طبيعي تحتوي على منطقة «باردة» في الجزء الأوسط من الفص الأيمن. (بإذن من د. رالف ر. كافاليري).

بيرتيكنيتات للأشخاص ذوي قبط اليود المشع المنخفض، حتى يسهل تصوير الدرقية. ويمكن إجراء التفريسات خلال ساعتين من إعطاء الجرعة. إضافة إلى ذلك لا يتأثر التصوير بالأدوية التي تحصر التعضون (بروبايل ثيو يراسيل وميثيمازول). والعيب الأكبر لتيكنيشيم ٩٩م بيرتيكنيتات هو أنه لا يعطي أية معلومات تتعلق بمهام الغدة الدرقية باستثناء آلية الاحتجاز **trapping mechanism**.

وتجرى معظم التفريسات الدرقية لمعرفة درجة الفرط الدرقي في حالات الاشتباه بالسمية الدرقية، أو لتحديد موقع العقيدات الدرقية المجسوسة وإيضاح فعاليتها. والعقيدات إما «ساخنة» (فعالة) أو «باردة» (خاملة) بالمقارنة مع صورة الدرقية العادية المحيطة بها. و يزيد الغياب الوظيفي من فرصة الخباثة في العقيدة المنفردة، إلا أن الغالبية (حوالي ٨٠٪) من العقيدات الباردة (الخاملة) حميدة. أما العقيدات الفعالة، فإنها كلها حميدة تقريباً،

ولكنها يمكن أن تسبب فرطاً درقياً.

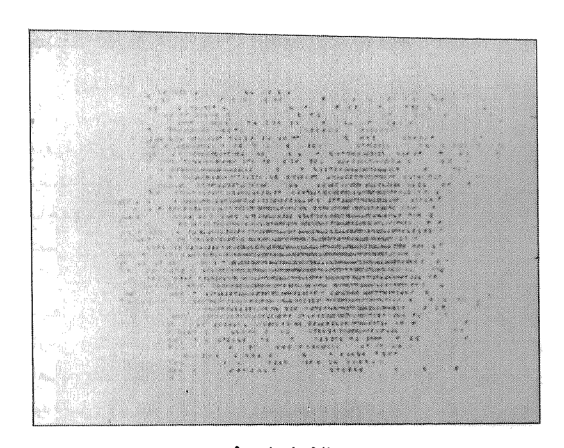
وتستعمل تفريسة يود ١٣١ بعد استئصال الدرقية الكامل، في تصوير الجسم كله بحثاً عن نقيلات فعالة من السرطان الدرقي. وبالرغم من أن الرواسب النقيلية من سرطان الدرقية الجريبي follicular carcinoma، يمكن أن تقبط يود ١٣١ أكثر من نقيلات سرطان الدرقية الحليمي papillary carcinoma، فإن إمكانية تحديد كل منهما و / أو معالجتهما بيود ١٣١ كبيرة (٦٠٪ إلى ٨٠٪). وبإمكان التفريسات الومضانية التي تستعمل يود ١٣١ أو يود ١٢٣ أن تساعد في الكشف عن كتل خلف القص أو داخل الصدر إذا كانت نسيجاً درقياً، أو في الكشف عن نسيج درقي منتبذ ectopic في اللسان أو المبيض. وقد تؤكد التفريسات التي تجرى بعد فترة من المعالجة بهورمون درقي من منشأ خارجي (تفريسات الكبت) وجود نسيج درقي فعال ذاتياً، عند مريض سوي الدرقية ظاهرياً، يشتبه باصابته بمرض جريفز. ويجب عند أخذ التاريخ المرضي التأكد من احتمال وجود الحمل، لأن تصوير الدرقية بنيوكليوتيدات مشعة محظور في أثناء الحمل والرضاعة.

التفريس الفلوري FLUORESCENT SCAN

يستفاد من هذا الاجراء في تحديد محتوى اليود داخل الخلية بدون التعرض لإعطاء النظائر المشعة. وتشعع الغدة بواسطة شعاع جاما المستمد من أميريسيم ٢٤١ americium $_{241}$. و يسبب هذا النظير إصدار أشعة س فلورية من اليود المستقر (يود ١٢٧)، ويمكن التقاطها بكاشف مناسب[٢٣]. وتعطي التفريسة المستقاة تقديراً شبه عددي لكمية اليود وتوزيعه داخل الغدة الدرقية (الشكل ١ ــ ٩). وهي قيمة في توضيح النسيج الدرقي المكبوت الذي له قدرة وظيفية كامنة، وفي تشخيص المصابين بالتهاب الدرقية ومتابعتهم[٤٠].

تخطيط الصدى (التصوير الصوتي) ULTRASONOGRAPHY

وهذه الطريقة مفيدة في تقييم العقيدات الدرقية، حيث يميز التخطيط الصوتي، في معظم الحالات، إذا ما كانت الآفة «الباردة» المبينة بتفريسة نظير مشع، متكيسة أو مصمتة. والآفات المتكيسة شفافة للأشعة (الشكل ١ ــ ١٠)، بينما تحدث الآفات المصمتة أصداء عديدة، وكثيراً ما تحيط بها هالة شفافة للصوت (الشكل ١ ــ ١١). وتشاهد الآفات المختلطة بكثرة، وتمثل عموماً، آفات مصمتة مع نكوص في مناطق جزئية. ونسبة حدوث السرطان في الآفات المتكيسة منخفضة. أما الآفات المختلطة والمصمتة فإنها



الشكل ١ ـ ٩

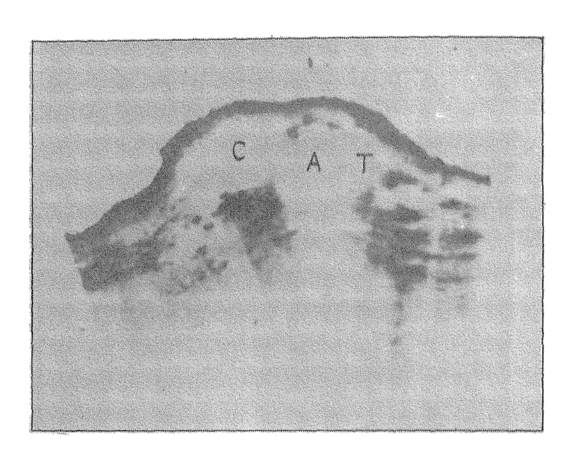
تفريسة درقيّة فلورية. تبيّن التفريسة محتوى اليود في الدرقيّة عند سوي درقياً. (بإذن من د. رالف ر. كافاليري).

توحي باحتمال وجود السرطان (٢٠٪ تقريباً). ورغم ذلك لا يفرق التصوير الصوتي بين الآفات الدرقية الحميدة والخبيثة، وعليه يجب إجراء المزيد من الفحوصات.

الخزعة الدرقية THYROID BIOPSY

أصبحت خزعة الابرة طرفاً أساسياً في تشخيص العقيدة الدرقية. وقد تطورت هذه الطريقة بنجاح أسلوب رشف الابرة الدقيقة (fine needle aspiration (FNA، واقترانه بفحص العينة خلوياً[٢٤]، أو اسلوب خزعة رشف خلوي (ABC) aspiration biopsy cytology. لقد ثبت أنها طريقة سهلة ومأمونة عندما تجرى كما وصفها لوهاجن Lowhagen[٣١].

يستلقي المريض على ظهره ورقبته ممدودة قليلا. و بعد تحضير منطقة الرقبة بالمطهرات، تغرز في العقيدة، إبرة قياس ٢٣ موضوعة على محقن سعة ١٠ مل في حامل محقن

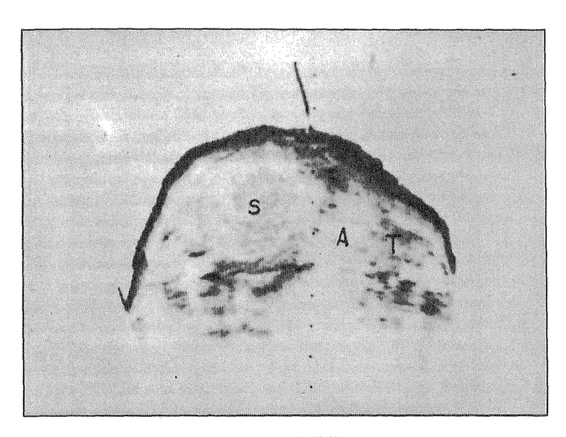


الشكل ١ ـ ١٠

صورة فوق صوتيـة (مستعرضة) للدرقيّة. تبيّن الصورة الصوتية كيساً كبيراً (C) في فص الدرقيّة الأيمن، والرغامي (القصبة الهوائية) (A) منحرفة قليلاً إلى اليسار. ويرى النسيج الدرقي العادي (T) في الجهة اليسرى. (بإذن من د. جريتشين أ.و. جودنج.).

كـاميـكـو. و بامـتـصـاص مـستمر تحرك الابرة إلى الداخل والخارج في العقيدة، ثم يوقف الامـتـصـاص قـبـل سـحـب الابـرة. و يفرغ محتوى الابرة على شريحة زجاجية و يفرش عليها مـبـاشـرة. وتـوضـع الـشـريحة في كـحـول ٧٠٪ أو تـنـشف في الهواء، ثم تثبت وتصبغ (هذا الأسلوب مشروح بالتفصيل في الباب العاشر).

الـتـشخيص النهائي الذي يقدمه اختصاصي الخلو يات cytologist يتراوح بين آفة حميـدة أو خـبـيـثـة أو مـريـبـة في مـعظم الحالات (٨٠٪). وتشمل الآفات المريبة (٢٠٪) الأ ورام الجـريـبـيـة follicular neoplasms الـتي لا يمكن تمييز طبيعتها عن السرطان بدون فـحـص المحفظة capsule أوالأ وعية لدراسة غزوها. كما يصعب أيضاً تمييز مرض هاشيموتو من ليمفوم الدرقية في بعض الأحيان.



الشكل ١ ـ ١١

صورة فوق صوتية (مستعرضة) للدرقيّة. تبيِّن الصورة الصوتية آفة مصمتة كبيرة (S) في فص الدرقيّة الايمن، والرغامي (A) منحرفة كثيراً إلى اليسار. ويرى النسيج الدرقي العادي (T) في الجهة اليسرى. (بإذن من د. جريتسين أ.و. جودنج.).

ويمكن الحصول على لب core من النسيج الدرقي للتشخيص النسيجي histologic والخلوي بواسطة خزعة من خلال الجلد إما باستعمال إبرة فيم سيلفرمان Vim-Silverman أو إبرة تروكت Tru-cut (قياس ١٥). وتيسر مثل هذه الاختبارات وضع التشخيص الصحيح عند حوالي ٩٠٪ من المرضى. وتكمن صعوبات الفحص النسيجي في التمييز بين عدم جريبي follicular adenoma وسرطان جريبي متمايز جداً well differentiated follicular carcinoma ، إلا إذا وجد غزو محفظي أو وعائي واضح. وبما أن الطريقة الأخيرة أكثر خطورة من رشف الإبرة الدقيقة، وليس لها ميزة حقيقية، فقد تمّ الاستعاضة عنها برشف الإبرة الدقيقة، خصوصاً إذا توافر احتصاصي خلوي متمرّس، حيث تصل نسبة التشخيص الصحيح إلى ٩٦٪[٤٣].

اختبارات تأثير الهورمون الدرقي على الأنسجة المحيطية

TESTS OF THE EFFECTS OF THYROID HORMONES ON PERIPHERAL TISSUES

إن معظم الاختبارات التقليدية التي تقيم تأثير الهورمونات الدرقية على الأنسجة المحيطية ذات أهمية تاريخية، وليس لها مكان عملي في التقييم المعاصر لتشخيص شخص تشتبه إصابته بمرض درقي. ومع ذلك فقد تكون هذه المناسب الاستقلابية metabolic indices المفتاح في تطوير اختبار خاص وحساس ودقيق لقياس فعالية الدرقية في المستقبل. والحاجة إلى تطوير مثل هذا الاختبار ماسة، لأنه لا تتوافر حتى الآن اختبارات تستطيع قياس الحالة الاستقلابية الدرقية، عند المرضى الذين لديهم مستويات مختلفة من الهورمون الدرقي المصلي.

النسبة الاستقلابية الأساسية (BASAL METABOLIC RATE (BMR

تقيس هذه الطريقة استهلاك الأكسجين في أثناء الراحة، إذ يتم قياس تبديد الطاقة وتسويتها بالنسبة إلى مساحة سطح الجسم. و يعبر عن النسبة الاستقلابية الأساسية كنسبة مئوية من الحالة العادية. وتتراوح المستويات العادية بين ــ ١٥٪ و+ ١٥٪. وتكون المستويات متدنية في القصور الدرقي ومرتفعة في الفرط الدرقي. والاختبار مكلف، ويحتاج إلى وقت طويل، وهو غير حساس، و يتأثر بعدة عوامل.

جهاز التصوير الحركي photomotogram

تطول مدة المنعكسات الوترية العميقة deep tendon reflexes في القصور الدرقي وتقصر في الفرط الدرقي. و يكون الإبطاء في فترة الاسترخاء مرئياً بوضوح عند العديد من مرضى القصور الدرقي. وقد تطورت أجهزة مثل جهاز التصوير الحركي لقياس فترة استرخاء الوتر. والمدى العادي لوتر أخيل Achilles tendon هو ٢٣٠ إلى ٣٥٠ ميلي ثانية. ولكن هذا الاختبار يتأثر بعدة اضطرابات غير درقية، وبمجموعة من الأدوية. ولم يحظ هذا الاختبار بتطبيق سريري واسع.

فترة OKd INTERVAL : OKd

يقيم هذا الاختبار تأثير الهورمونات الدرقية على انقباض عضلة القلب، و يقيس

المدة بين بداية مركب QRS في تخطيط القلب و وصول موجة النبض إلى الضغط الانبساطي diastolic pressure للشريان العضدي (صوت كورتكوف Kortkoff sound). وتساوي فترة QKd العادية حوالي ٢٠٠ ميلي ثانية. وتطول هذه الفترة في قصور الدرقية وتقصر في السمية الدرقية. وللأسف، توجد عدة عوامل غير درقية تؤثر على هذا الاختبار مما يحد من فائدته السريرية.

التغيرات الكيماوية الحيوية BIOCHEMICAL CHANGES

تؤثر الهورمونات الدرقية في تركيز عدة مركبات في المصل والأنسجة. ومع ذلك، ليس لأي من هذه التأثيرات تطبيقات سريرية عامة. وأكثرها فائدة هو فحص الكوليستيرول المصلي، الذي يكون مرتفعاً في القصور الدرقي ومتدنياً في السمية الدرقية. و يرتفع في قصور الدرقية أيضاً كرياتينين فوسفوكينيز (CPK) creatinine phosphokinase، وهو أنزيم خاص بالعضلات الهيكلية (شريط م م MM band)، و بصورة نادرة العضلات القلبية. ومن الواجب تسجيل هذه الأنزيمات عند مرضى القصور الدرقي الشديد الذين يحتاجون إلى معالجة بهورمونات الدرقية، لأن زيادة مستو ياتها عند مثل هؤلاء المصابين بألم في الصدر، يمكن أن تعزى إلى احتشاء عضلة القلب بصورة خاطئة.

ملخص SUMMARY

يستطيع الطبيب أن يتأكد إذا كان مريضه سو ياً أو قاصراً أو مفرطاً درقياً، بتقييم سريري دقيق، وحسن اختيار المهام الدرقية. ومع ذلك، يمكن أن يكون تقييم حالة الدرقية الوظيفية أكثر صعوبة عند المرضى الذين يعانون من أمراض أخرى، وعند المرضى الذين سبق أن تناولوا اليود أو الأدو ية المختلفة. و يدعو عدم اتفاق الفحوصات المخبرية التي تقيم المهام الدرقية مع التقييم السريري، إلى الاستعانة بإجراء المزيد من الاختبارات.





REFERENCES

1. Amino, N., et al.: Differentiation of thyrotoxicosis induced by thyroid destruction from Graves' disease, Lancet 2:344-346, 1978.
2. Amino, N., et al.: High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism, N. Engl. J. Med. 306(14):849-852, 1982.
3. Amir, S.M., Uchimura, H., and Ingbar, S.H.: Interactions of bovine thyrotropin and preparations of human chorionic gonadotropin with bovine thyroid membranes, J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:280-292, 1977.
4. Anderson, J.W., et al.: Diagnostic value of thyroid antibodies, J. Clin. Endocrinol. Metab. 27:937-944, 1967.
5. Bacci, V., Schussler, G.C., and Kaplan, T.B.: The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness, J. Clin. Endocrinol. Metab. 54:1229-1235, 1982.
6. Birkhauser, M., et al.: Diagnosis of hyperthyroidism when serum thyroxine alone is elevated, Lancet 2:53-56, 1977.
7. Cavalieri, R.R., and Pitt-Rivers, R.: The effects of drugs on the distribution and metabolism of thyroid hormones, Pharmacol. Rev. 33(2):55-80, 1981.
8. Cavalieri, R.R., et al.: Serum thyroxine, free T_4, triiodothyronine, and reverse-T_3 in diphenylhydantoin-treated patients, Metabolism 28(1):1161-1165, 1970
9. Chopra, I.J., et al.: In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroidal illnesses, J. Clin. Endocrinol. Metab. 49:63-69, 1979.
10. Chopra, I.J., et al.: Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse-T_3 measurement in nonthyroidal illnesses, Ann. Intern. Med. 90:905-912, 1979.
11. Clifton-Bleigh, P., Silverstein, G.E., and Burke, G.: Unresponsiveness to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in treated Graves' hyperthyroidism and in euthyroid Graves' disease, J. Clin. Endocrinol. Metab. 38:531-538, 1974.
12. Erickson, V.J., Cavalieri, R.R., and Rosenberg, L.L.: Phenolic and nonphenolic ring iodothyronine deiodinases from rat thyroid gland, Endocrinology 108:1257-1264, 1981.
13. Faglia, G., et al.: Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin, J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:989-998, 1979.
14. Felicetta, J.V., et al.: Thyroid function and lipids in patients with chronic renal disease treated by hemodialysis: with comments on the "free thyroxine index," Metabolism 28(7):756-763, 1979.
15. Fisher, D.A., et al.: Serum T_4, TBG, T_3 uptake, T_3, reverse T_3, and TSH concentration in children 1 to 15 years of age, J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:191-198, 1977.
16. Gavin, L.A., Rosenthal, M., and Cavalieri, R.R.: The diagnostic dilemma of isolated hyperthyroxinemia in acute illness, JAMA 242(3):251-253, 1979.
17. Gavin, L.A., et al.: Extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,3',5'-triiodothyronine (reverse-T_3) and to 3,5,3'-triiodothyronine (T_3) in humans, J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:733-742, 1977.
18. Gavin, L.A., et al.: 3,3'-Diiodothyronine production: a major pathway of peripheral iodothyronine metabolism in man, J. Clin. Invest. 61:1276-1285, 1978.
19. Gavin, L.A., et al.: Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis, J. Clin. Endocrinol. Metab. 46:125-130, 1978.
20. Grossman, W., et al.: Effect of β-blockade on the peripheral manifestations of thyrotoxicosis, Ann. Intern. Med. 74:875-879, 1971.
21. Harada, A., et al.: Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentration in sera of pregnant women, J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:793-797, 1979.
22. Hinds, W.E., et al.: Thyroid-stimulating immunoglobulin bioassay using cultured human thyroid cells, J. Clin. Endocrinol. Metab. 52:1204-1210, 1981.
23. Hoffer, P.: Fluorescent thyroid scanning, Am. J. Roentgenol. 105:721-727, 1969.
24. Ikekubo, K., et al.: Antithyroxine and antitriiodothyronine antibodies in three cases of Hashimoto's thyroiditis, Acta Endocrinol. 89:537-541, 1978.
25. Jackson, I.: Thyrotropin-releasing hormone, N. Engl. J. Med. 306(3):145-155, 1982.
26. Kaptein, E.M., et al.: Free thyroxine estimates in nonthyroidal illness: comparison of eight methods, J. Clin. Endocrinol. Metab. 52:1073-1084, 1981.
27. Kenimer, J.G., Hershman, J.M., and Higgins, P.H.: The thyrotropin in hydatidiform moles is human chorionic gonadotropin, J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:482-491, 1975.
28. Kourides, I.A., et al.: Thyrotropin-induced hyperthyroidism: use of alpha and beta subunit levels to identify patients with pituitary tumors, J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:534-543, 1977.
29. Larsen, P.R.: Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones, N. Engl. J. Med. 306(1):23-32, 1982.
30. Larsen, P.R., Silva, J.E., and Kaplan, M.M.: Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications, Endocr. Rev. 2(1):87-102, 1981.
31. Lowhagen, T., and Sorengen, E.: Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smears: a review of 60 cases, Acta Cytol. (Baltimore) 18:192-197, 1974.
32. Mariotti, S., et al.: Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia, N. Engl. J. Med. 307(7):410-412, 1982.

33. Martino, E., et al.: Dissociation of responsiveness to thyrotropin-releasing hormone and thyroid suppressibility following antithyroid drug therapy of hyperthyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 43:543-549, 1976.
34. Miller, T.R., Abele, J.S., and Greenspan, F.S.: Fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules, West. J. Med. 134:198-205, 1981.
35. Moses, A.C., et al.: Familial euthyroid hyperthyroxinemia resulting from increased thyroxine binding to thyroxine-binding prealbumin, N. Engl. J. Med. 306 (16):966-969, 1982.
36. Nelnes, S., et al.: Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodase administration, J. Clin. Endocrinol. Metab. 53:997-1001, 1981.
37. Nikkila, E.A., and Kekki, M.: Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease, J. Clin. Invest. 51:2103-2114, 1972.
38. Nikoli, T.F., Coombs, G.I., and McKenzie, A.K.: Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis, Arch. Intern. Med. 141:1455-1458, 1981.
39. Rapoport, B., West, M., and Ingbar, S.H.: On the mechanism of inhibition of iodine of the thyroid adenylate cyclase response to thyrotropic hormone, Endocrinology 99:11-22, 1976.
40. Rapoport, B., et al.: Depletion of thyroid iodine during subacute thyroiditis, J. Clin. Endocrinol. Metab. 36:610-611, 1973.
41. Robbins, J.: Iodine deficiency, iodine excess, and the use of iodine for protection against radioactive iodine, Thyroid Today 3(8):1-6, 1980.
42. Ruiz, M., et al.: Familial dysalbuminemia hyperthyroxinemia: a syndrome that can be confused with thyrotoxicosis, N. Engl. J. Med. 306(11):635-639, 1982.
43. Saltiel, A.R., et al.: Regulation of thyroid adenylate cyclase: guanylnucleotide modulation of thyrotropin receptor-adenylate cyclase function, Endocrinology 109:1578-1589, 1981.
44. Schneider, A.B., Ikekubo, K., and Kuma, K.: Iodine content of serum thyroglobulin in normal individuals and patients with thyroid tumors, J. Clin. Endocrinol. Metab. 57:1251-1256, 1983.
45. Schussler, G.C., Schaffner, F., and Korn, F.: Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease, N. Engl. J. Med. 299:510-515, 1978.
46. Sizemore, G.W., Heath, H., and Carney, J.A.: Pentagastrine test in MCT, Clin. Endocrinol. Metab. 9:299-315, 1980.
47. Snyder, P.J., and Utiger, R.D.: Response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in normal man, J. Clin. Endocrinol. Metab. 34:380-385, 1972.
48. Sterling, K.: Thyroid hormone action at the cell level. N. Engl. J. Med. 300:117 and 173, 1979.
49. Stockigt, J.R., et al.: Familial euthyroid thyroxine excess: an appropriate response to abnormal thyroxine binding associated with albumin, J. Clin. Endocrinol. Metab. 53:353-359, 1981.
50. Takeuchi, K., et al.: Significance of iodide-perchlorate discharge test for detection of iodine organification defect in the thyroid, J. Clin. Endocrinol. Metab. 31:144-146, 1970.
51. Tang-Fui, S.C., Hoffenberg, R., and Maisey, M.N.: Serum thyroglobulin concentration and whole-body radioiodine scan in follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation, Br. Med. J. 2:298-300, 1979.
52. Tunbridge, W.M.G.: The epidemiology of hypothyroidism, Clin. Endocrinol. Metab. 8(1):21-27, 1979.
53. Vagenakis, A.G., et al.: Iodide-induced thyrotoxicosis in Boston, N. Engl. J. Med. 287(11):523-527, 1972.
54. Walton, K., et al.: The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction, II. Alterations of the metabolism and turnover of ^{131}I–low density lipoproteins in hypothyroidism and hypotoxicosis, Clin. Sci. 29:217-238, 1965.
55. Wartofsky, L., and Burman, K.D.: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome," Endocr. Rev. 3(2):164-217, 1982.
56. Weintraub, B.D., et al.: Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone, Ann. Intern. Med. 95:339-351, 1981.
57. Williams, L.T., and Lefkovitz, R.J.: Thyroid hormone regulation of β-adrenergic receptor number, J. Biol. Chem. 252:2787-2789, 1977.



الباب الثاني

المعالجة الطبية للدراقات العقيدية

MEDICAL TREATMENT OF NODULAR GOITERS

فرانسيس س. جرينسبان

FRANCIS S. GREENSPAN

المعالجة الطبيَّة للدرَّاقات العقيديَّة

MEDICAL TREATMENT OF NODULAR GOITERS

إن الدراق اللاسمّي مشكلة طبية منتشرة عالمياً . و يعرف الدراق بتضخم في الغدة الدرقية ، إلا أن ما يُعَدُّ تضخماً ليس محدداً تماماً [٣١] . وصنفت منظمة الصحة العالمية (WHO) الدراقات إلى محسوسة ، أو مرئية ، أو كلتيهما حسب النظام المرحلي الآتي :

مرحلة صفر ـ أ	غياب الدراق
مرحلة صفر ـ ب	دراق يمكن الكشف عنه بالجس فقط ، ولا يمكن رؤيته حتى بعد مد الرقبة كاملة
مرحلة ١	دراق محسوس و يرى فقط عند مد الرقبة كاملة
مرحلة ٢	دراق يرى والرقبة في وضعها الطبيعي ولا ضرورة للجس كي يشخص
مرحلة ٣	دراق كبير جداً يمكن رؤيته من مسافة بعيدة

كان لهذه التعريفات الفضفاضة إلى حد ما ، فائدة كبرى في عمليات المسح الوبائية الكبيرة . وتزن الغدة الدرقية العادية حوالي ٢٠ غم ، ويمكن وصف الدراق بمصطلح أضعاف هذا الوزن[١٥] . ويمكن جس الغدة الدرقية الطبيعية عادة لدى المرضى ذوي الرقبة النحيلة ، وحجم كل فص هو ١ × ٢ سم أفقيا وعمودياً على الأكثر[١٣] . لذلك يمكن تقدير الدراق بمصطلح أضعاف هذا المقياس . وأخيراً من الممكن أن تتضخم الغدة الدرقية انتشارياً (الدراق المنتشر diffuse goiter) ، أوموضعياً ، أي بعقيدة واحدة أو أكثر (الدراق العقيدي nodular goiter)[٣٤] . وستناقش أهمية هذه الملاحظة فيما بعد ، حيث إن العقيدات المجسوسة تمثل تضخماً درقياً ودراقاً .

إن نسبة حدوث تضخم درقي أو دراق متباينة تماماً ، و يعتمد ذلك على طبيعة الرقعة الجغرافية الممسوحة ، وعلى نوعية المسح . ففي الولايات المتحدة ، ذكر سوكال Sokal[٤٠] عام ١٩٥٩ أن نسبة حدوث الدراق المجسوس كانت ٤٪ ، وأيدته دراسة فرامنجهام Framingham ، التي كانت نسبة حدوث الدراق فيها ٣٪[٥١] . ومن ناحية أخرى ، ذكر مورتينسون Mortenson[٢٨] بعد دراسة الفحص الجثثي لسكان الغرب المتوسط ، أن التضخم الدرقي موجود عند ٥٠٪ من الأشخاص المعاينين . و وصلت نسبة

الدراق إلى ٨٥٪ في مناطق الدراق المتوطن ذات مدخول اليود المتدني[٣٣]. وقدرت منظمة الصحة العالمية في عام ١٩٥٨ أن لدى ٢٠٠ مليون شخص، أو حوالي ٧٪ من سكان العالم، دراقات[٢١]. ولا يزال ينقص الباحثين حتى الآن، الارقام الدقيقة عن نسبة حدوث الدراق، لذلك فهي مشكلة ضخمة للغاية.

وقد نتساءل عن سبب اهتمامنا بالدراقات. إن الدراق في الأساس يمثل خللا في قدرة الغدة الدرقية على إفراز كمية كافية من الهورمون الدرقي، ناشئاً إما عن عوز في لبنة بنائه الكبرى و بالتحديد اليود، أو عن عملية داخلية تعيق تكوين الهورمون. وهكذا فالدراق آلية تعويضية لعوز هورمون الدرقية. والمشاكل التي تنشأ عن مرض الدراق هي: ١ ـ قصور الدرقية (إذا لم تستطع الغدة تعويض العوز كاملا). ٢ ـ نمو الغدة الذي ينتج عنه مشكلات تجميلية، وأهم من ذلك، الأعراض الضاغطة، كعسر البلع وعسر التنفس. ٣ ـ السمية، في دراق متعدد العقيدات، خصوصاً بعد التعرض لليود. ٤ ـ احتمال الخباثة في الدراق العقيدي. إضافة إلى ذلك يمكن حدوث فدامة cretinism، أو قصور درقي خلقي مع تخلف عقلي ونمائي شديدين، وصمم واضطرابات عصبية لدى ما يقرب من ١٠٪ من الرضع المولودين في مناطق ذات عوز يود شديد.

تصنيف الدراق العقيدي اللاسمّي

CLASSIFICATION OF NONTOXIC NODULAR GOITER

يمكن تصنيف الدراق العقيدي اللاسمّي حسب الأسباب التالية:

أولا : بيئي

١. عوز يود ١٢٧ (دراق متوطن)

٢. زيادة اليوديد في الطعام أو الأدوية

٣. تناول الأدوية: ليثيوم، ثيوسيانات، أميدات السلفون سلفونايل يوريا، ميثيمازول، بروبايل ثيويوراسيل، ريزورسينول، كوبالت، وأمينوجلوتيثيمايد

٤. الأشعة

٥. أسباب متفرقة: فلوريد، كالسيوم، عوامل محمولة بالماء أو الطعام مثل Brassicaeae، كسافا cassava أو فول الصويا

ثانياً : وراثي

١ . خلل توليد الهورمون dyshormonogenesis (دراق وراثي)

٢ . حران الأنسجة لهورمونات الدرقية

ثالثاً : مناعي : التهاب هاشيموتو الدرقي

رابعاً : فيروسي : التهاب الدرقية تحت الحاد

خامساً: ورمي : أورام الدرقية

وأكثر سبب شائع للدراق العقيدي اللاسمّي هو بالتأكيد عوز اليود، وهو مشكلة شائعة في الدول النامية المنعزلة والداخلية. ومن المحتمل أن يكون التهاب هاشيموتو الدرقي أكثر سبب شائع للدراق في البلدان المتطورة. كما يحتمل أن يكون خلل توليد الهورمون السبب الثاني من حيث الانتشار، أما الاسباب الأخرى فهي أكثر ندرة.

الدراقات المحدثة بيئياً ENVIRONMENTALLY INDUCED GOITERS

عوز اليود (الدراق المتوطن) IODINE DEFICIENCY (ENDEMIC GOITER)

إن حدوث الدراق عند سكان مناطق معينة معروف منذ قرون. ولقد وصف بليني Pliny وإلدر Elder (٢٣ ــ ٧٩ ب. م.) دراقات حدثت في مناطق معينة في سويسرا[٣٢]. وفي القرن الثاني عشر استعمل روجر الباليرمي Roger of Palermo الأعشاب البحرية والاسفنج في معالجة الدراق. إلا أنه لم يعرف أن اليود يمنع الدراق البسيط عند الانسان حتى ١٩٢١، عندما ذكر ذلك مارين وكيمبول Marine and Kimball [٢٣]. و بناء عليه، أدخل الملح الميودن في عدة بلاد، وأدى إلى نقص واضح في نسبة حدوث الدراق. ومع هذا ظلت مناطق عديدة دون أن تمس أو تتأثر. ولدى دراسة هذه المناطق، اتضحت العلاقة الوثيقة بين مدخول اليود والعوامل البيئية الأخرى، و بين نشوء الدراق المتوطن [٤٢]. فاذا نقص مدخول اليود عن مستوى حرج، أو إذا توافرت مولدات الدراق، تحدث دراقات لدى معظم الأطفال وكثير من البالغين مع نسبة عالية من حدوث القصور الدرقي الوليدي أو الفدامة cretinism.

انتشار الدراق المتوطن PREVALENCE OF ENDEMIC GOITER

يمكن تلخيص انتشار الدراق المتوطن في مناطق معينة كما يلي[٧، ٤٣] :

١. أميركا الشمالية: نادر في الولايات المتحدة وكندا. أما في المكسيك فهناك جيوب للدراق المتوطن.
٢. أميركا الجنوبية: من ٥٪ إلى ٨٪، وأعلاها في منطقة الأنديز، ولكنه يوجد في مناطق غير جبلية أيضاً.
٣. أوروبا والشرق الأوسط: هناك جيوب من الدراق المتوطن في المانيا الغربية، وسويسرا، والنمسا، وايطاليا، واليونان، وتركيا، ولبنان، والعراق.
٤. افريقيا: حيث تشكل مشكلة صحية كبرى بنسبة حدوث تمتد من صفر ٪ في جنوب افريقيا إلى ٨٠٪ في منطقة أولي في زائير. ويحدث الدراق المتوطن في معظم البلدان الافريقية بنسبة ٢٠٪ إلى ٥٠٪ بين السكان.
٥. آسيا: هناك انتشار واسع للدراق المتوطن بنسبة تتراوح بين ١٠٪ و ٦٠٪. أما اليابان فهي خالية من الدراق المتوطن.
٦. ونسبة الانتشار في فيجي وغينيا الجديدة هي ٥٠٪ إلى ٨٠٪. ولقد تم عملياً القضاء على الدراق المتوطن في استراليا ونيوزيلندة.

ورغم أن هذه الصورة تتغير إلى حد ما باضافة اليود إلى الملح والطعام والماء والأدوية عن طريق زرق الزيت الميودن، يبقى الدراق المتوطن مشكلة منتشرة عالمياً.

الظواهر السريرية CLINICAL FEATURES

هناك ملخصات عديدة وممتازه عن الدراق المتوطن والفدامة (الميكسيديما) المصاحبة له*. يبدأ الدراق المتوطن عادة كدراق منتشر عند الأطفال والمراهقين، و يتطور إلى دراق عقيدي عند البالغين. ومع ذلك هناك غدد درقية غير محسوسة، ومصحوبة بقصور درقي شديد عند الصغار جداً أو عند الذكور المسنين، و يعتقد أن ذلك ناتج عن ضمور الدرقية.

وقصور الدرقية مشكلة سريرية كبرى. ففي المراحل الأولية، تعوض الغدة مدخول اليود المتدني بتضخمها، و بزيادة الموجهة الدرقية (TSH). وفي المراحل المتأخرة، يظهر قصور الدرقية سريرياً. وتحدث أخطر أشكاله عند الرضع مسبباً الفدامة. وكان ماكاريسون McCarrison [٢٦] أول من وصف نوعين من الفدامة عام ١٩٠٨. وأكثرهما شيوعاً هي فدامة الوذمة المخاطية myxedematous cretinism المصحوبة بتخلف عقلي ونمائي وتأخر في نضج العظم وتضخم في اللسان وسماكة في الجلد ونسبة عالية من البكم. والفدامة العصبية

nervous cretinism أقلهما شيوعاً، و يصحبها البكم، والتخلف العقلي، والشلل التشنجي المزدوج spastic diplegia، نتيجة تلف السبيل القشري النخاعي corticospinal tract[١٨]. إن هؤلاء المرضى أسو ياء الدرقية سريرياً، وطولهم قريب من العادي و يوجد لديهم دراق. كما تحدث أنواع مختلطة أيضاً. وتبلغ نسبة الفدامة في مناطق الدراق المتوطن العالية ١٠٪.

المنشأ المرضي (الإمراض) PATHOGENESIS

من الواضح تماماً، أن نقصان مدخول اليود هو السبب الأكبر للدراق المتوطن[٥]. و بالإمكان تقدير مدخول اليود اليومي بقياس إفراز اليود البولي. وقد صنفت منظمة الصحة عبر أمريكا، درجة الدراق المتوطن معتمدة على اليوديد البولي كالآتي:

درجة ١ : دراق متوطن بمعدل إفراغ يوديد بولي أكثر من ٥٠ ميكروغم لكل غم كرياتينين. و بهذا المستوى، يكون إمداد الهورمون الدرقي كافياً للتطور العقلي والبدني. ويحدث عند هذه المجموعة دراق بدون قصور درقي.

درجة ٢ : دراق متوطن بمعدل إفراغ يوديد بولي بين ٢٥ ـــ ٥٠ ميكروغم لكل غم كرياتينين. ويحتمل وجود خلل في صنع كمية كافية من الهورمون الدرقي، في هذه الحالات. وهذه المجموعة معرضة لخطر الفدامة الواضحة.

درجة ٣ : دراق متوطن بمعدل إفراغ يوديد بولي أقل من ٢٥ ميكروغم لكل غم كرياتينين. واحتمال الفدامة كبير لدى هؤلاء المرضى.

وسيبحث المنشأ المرضي للدراق من ناحية عامة؛ حيث يفترض أن آليات التكيف التي يستعملها الجسم لحمايته من عوز اليود ليست كافية لدى كل هذه المجموعات؛ فيقل إنتاج هورمون الدرقية، وترتفع الموجهة الدرقية TSH، و يتكون الدراق. وتشمل آليات التكيف هذه زيادة تصفية اليوديد وزيادة صنع ت٣ بالنسبة إلى ت٤ (وهكذا يزداد النشاط الدرقي لكل جزيء من الهورمون)، وزيادة كتلة النسيج الدرقي (دراق). وكشفت الدراسات المخبرية على مرضى الدراق المتوطن، عن أن مستويات ت٤ منخفضة ومستويات ت٣ عادية أو قليلة الانخفاض، وانّ قبط يود ١٣١ وإطلاق جلوبيولين الدرقية مرتفعان، وأنّ إفراغ اليوديد البولي منخفض في العادة.

ومع هذا تشارك عوامل أخرى في نشأة الدراق المتوطن. فقد درس ديلانج Delang [٦] مجتمعين في جزيرة إيديوي Idjwi Island في بحيرة كيفو، شرقي جمهورية زائير فكانت نسبة انتشار الدراق في المجتمع الشمالي ٤ر٥٥٪، بينما كانت النسبة في المجتمع الجنوبي ٢ر٥٪ فقط. وكان مدخول اليود منخفضاً لدى كلا المجتمعين، إلا أن المجتمع الشمالي يستعمل الكسافا cassava كمصدر أساسي للنشويات، وهي درنة تحتوي على جلوكوسايد لينيمارين linamarin الذي يستقلب إلى ثيوسيانات، ويحتوي على عامل توليد الدراق الاضافي في هذه المنطقة. أما مولدات الدراق الأخرى التي تعمل بالتناسق مع مدخول اليود المتدني فهي: الأ يسوثيوسيانات في الحليب [١١]، ومركبات تشبه ثيو يوريا [١٠] والفلوريد في الماء [٤]. إضافة إلى ذلك، هناك عوامل وراثية تفسر انتشار الدراق عند الإناث، وعند تجمعات أسرية تحمل الدراق [٢٢].

مولدات دراق بيئية أخرى OTHER ENVIRONMENTAL GOITROGENS

يمكن تعريف مولدات الدراق بالمواد التي تحبط بناء هورمونات الدرقية، وتسبب تضخماً درقياً ناشئاً عن زيادة إفراز الموجهة الدرقية [٢٧]. وأكثر سبب شائع على الأرجح، هو زيادة اليود في الطعام (مثل حبوب رماد الأعشاب البحرية kelp tablets)، أو في العلاجات مثل محلول يوديد البوتاسيوم المركز، المستعمل من قبل المرضى بعلل صدرية، أو الاميودارون amiodarone مضادة اضطراب النظم. ويحدث خلل في تكوين هورمونات الدرقية بتأثير وولف تشايكوف Wolf Chaikoff effect [٥٤]، حيث تحبط الكميات الكبيرة من اليوديد في داخل الدرقية، بيروكسيديز الدرقية. وتستطيع الغدة العادية الإفلات من هذا التأثير بإحباط قبط اليود، و بذلك ينخفض مستواه داخل الدرقية، و يستأنف التعضون. إلا أن الدرقية لا تستطيع أن تتكيف مع زيادة اليوديد عند بعض المصابين بأمراض ضمنية مثل التهاب هاشيموتو الدرقي أو التليف الكيسي، أو في حديثي الولادة، لهذا يحدث الدراق والقصور الدرقي.

ولقد تم ذكر الأدوية التي تسبب الدراق والقصور الدرقي في ص ٥٧. وأكثر ما نواجهه منها سريرياً على الأرجح، هو الليثيوم. فقد استعمل هذا الدواء على نطاق واسع في معالجة الاضطرابات العاطفية. فهو يمنع تكوين القطيرات الذي يحفزه أدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cyclic AMP. و بهذا يحبط الليثيوم إطلاق هورمونات الدرقية من

الغدة[٢] . ولا ينشأ الدراق عند معظم المرضى الذين يتناولون الليثيوم ، ولكنه قد يحدث عند القلة منهم المصابين بمرض درقي ضمني مثل التهاب هاشيموتو الدرقي. وتشمل المعالجة إيقاف الليثيوم أو إضافة جرعات كافية من التيروكسين على حد سواء.

والجرعات الكبيرة من الإشعاعات المؤينة (٤٠٠٠ ــ ١٠٠٠٠ راد) سواء أعطيت من الخارج أو بجرعات علاجية من يود ١٣١ ، تدمر الغدة الدرقية عادة، محدثة قصوراً درقياً. ولكن جرعات الأشعة الصغيرة في مدى ٢٠٠ إلى ٤٠٠ راد، التي كان يعالج بها المرضى لضائقة تنفسية في فترة الرضاعة ، أو التهاب اللوزتين الشديد، أو المعضلات الجلدية ، فكان يرافقها حدوث دراق عقيدي ، أو سرطان يظهر عادة بعد ١٠ إلى ٣٠ سنة من التعرض للأشعة[١٤] . ويحدث الدراق العقيدي في مثل هذه الحالات بنسبة ٢٪ إلى ٢٧٪ ، وتحدث الخباثة المتأخرة بنسبة ١٪ إلى ٧٪. لذلك، يوجب تاريخ التعرض للأشعة تقييماً دقيقاً للدراق العقيدي والسرطان على حد سواء.

وهناك مجموعة من العوامل الأخرى ذكرت أيضاً في ص ٥٧ ، يعتقد بأنها تسبب، أو على الأقل تساعد في نشأة الدراق. وعلى الأرجح أنها عوامل مساعدة بوجود أي من عوز اليود أو مرض درقي ضمني.

الدراق الوراثي GENETIC GOITER

خلل توليد الهورمون (الدراق العائلي)
DYSHORMONOGENESIS (FAMILIAL GOITER)

تحتوي الغدة الدرقية على سلسلة من الانزيمات الضرورية لبناء هورمونات الدرقية وإفرازها[٤٧] . و ينتج عن أي عيب في هذه الأنزيمات انخفاض في بناء الهورمون وتكوين الدراق، وتعرف بحالة خلل توليد الهورمون. ولأن هذه العيوب اضطرابات وراثية ، يدعى خلل توليد الهورمون بالدراق العائلي. وقد تم استعراض هذه المتلازمة بدقة، من قبل ستانبوري و برزانو ودي جرووت Stanbury, Barsano and De Groot [٤١] . وتشمل عيوب الأنزيمات المسببة للمتلازمة الآتي :

١ .عيب عبور اليود Iodine transport defect

٢ .عيب البيروكسيديز الدرقي Thyroidal peroxidase defect

٣. فشل اقتران الأ يودوتيروزينات Failure to couple iodotyrosines

٤. فشل فعالية نزع يودينيز الأ يودوتيروزينات

Failure of iodotyrosine deiodinase activity

٥. تبدل بناء جلوبيولين الدرقية

. Altered synthesis of thyroglobulins

وتكون عيوب هذه الأنزيمات إمّا جزئيّة أو كليّة. فإذا كان العيب كلياً، يحدث عند المريض دراق وفدامة (ميكسيديما)، في فترة مبكرة من الحياة، أما إذا كان العيب جزئياً، فيحتمل أن يظهر الدراق في أثناء البلوغ أو في فترة متأخرة من الحياة، ويكون المريض سوياً درقياً. وقد يكون الدراق نفسه محسوساً بالكاد وكبيراً أو منتشراً أو ليّناً أو متيناً أو متعدّد العقيدات. وتدعى إحدى هذه الحالات بمتلازمة بيندريد Pendrec's syndrome ، وهي مرتبطة بعوز البيروكسيديز، وتتميز بوجود الدراق والصمم معاً[٩، ٣٠].

ولا توجد اختبارات سهلة لتشخيص مثل هذه المتلازمات. ويتحقّق التشخيص بالنمط العائلي للمرض، ووجود الدراق مع القصور الدرقي أو بدونه، وغياب الأجسام المضادة للدرقية في المصل (التي توحي بالتهاب هاشيموتو الدرقي). ويكون فحص التفريغ بالبيركلورات، عند مرضى عوز البيروكسيديز، إيجابياً بشكل واضح. أما مرضى تبدّل بناء جلوبيولين الدرقية، فإن لديهم زيادة في إطلاق الدرقية لزلال يودي خامل استقلابياً، يمكن الكشف عنه بزيادة في الفرق بين اليود المربوط زلالياً واليود المستخلص البيوتانول protein bound iodine-butanol extractable iodine أي (PBI-BEI difference) في المصل. إنّ هذه الاختبارات ليست متوافرة بشكل عام، لهذا يكون التشخيص سريرياً من الناحية العملية. ويوجد لدى العديد من المصابين بدراقات متعددة العقيدات وغير متوطنة، أشكال من خلل توليد الهورمون لم تعرف بعد.

حران الأنسجة لهورمونات الدرقية
TISSUE REFRACTORINESS TO THYROID HORMONES

وصف ريفيتوف، ودي و يند، ودي جرووت عام ١٩٦٧ [٣٦]، دراسة عن عائلة مصابة بالبكم ومشاشات مرقطة stippled epiphysis ودراق، و بارتفاع اليود المربوط زلاليأ على نحو شاذ. وأظهرت دراسات تالية غياب مستقبلات ت٣ النوو ية في نوى الليمفاو ية والأ رومة الليفية lymphocyte and fibroblast عند مصاب بهذه المتلازمة [٣]، مما يشير إلى عوز المستقبلات كسبب لحران الأنسجة لهورمونات الدرقية. وهذا من أسباب الدراق الوراثي النادرة.

الدراق المسبب مناعياً IMMUNOLOGICALLY CAUSED GOITER
التهاب هاشيموتو الدرقي HASHIMOTO'S THYROIDITIS

لعل أكثر سبب شائع للتضخم الدرقي في البلدان المتطورة في هذه الأ يام، هو التهاب هاشيموتو الدرقي. لقد وصف هاشيموتوعام ١٩١٢، أربعة مرضى بغدد درقية متضخمة بشكل واضح [١٦]، والتي اظهرت بعد استئصالها الجراحي ارتشاحاً ليمفاو ياً كبيرا. وتم في الفترة الأخيرة تطو ير اختبارات حساسة لأجسام مضادة الدرقية، تسمح بالوصول إلى مثل هذا التشخيص في مرحلة مبكرة جداً، مما أدى إلى ندرة مشاهدة شتراما ليمفاو ية Struma lymphatosa كبيرة [٨].

إن مريضة التهاب هاشيموتو الدرقي في العادة سيدة متوسطة العمر، بين الثلا ثين والستين من العمر، ولديها قصور درقي طفيف أو معدوم، إضافة إلى دراق معتدل التضخم، متوسط المتانة. والنسبة بين الجنسين في هذا المرض هي ٢٠ أنثى لكل ذكر تقريباً. والتهاب هاشيموتو الدرقي أكثر سبب شائع عند الأطفال، و يصيب البنات أكثر من الصبية أيضاً [١٩]. وعند الفحص السريري، تكون الغدة الدرقية متوسطة التضخم عادة، وأكثر متانة من الغدة الطبيعية، وسطحها وعرغير منتظم. وفي بعض الأحيان، تتضخم الغدة بصورة غير متناسقة، حيث يجس أحد الفصين على أنه عقيدة كبيرة. ويمكن التحقق من التشخيص بوجود أجسام مضادة جلو بيولين الدرقية، وأجسام مضادة الجسيم الصغري في المصل. وأما اختبار التراص الدموي hemagglutination test الذي كان يجرى سابقاً لكشف هذه الأجسام المضادة، فهو أقل حساسية من المقايسات الشعاعية المناعية التي تجرى الآن.

وترتفع عيارات أجسام مضادة جلوبيولين الدرقية عموماً، في بداية المسار المرضي، ثم تنخفض بعد ذلك، بينما ترتفع أجسام مضادة الجسيم الصغري لاحقاً، وتبقى كذلك إلى النهاية. وإذا لم تتوافر اختبارات الأجسام المضادة، يتحقق التشخيص بسهولة برشف إبرة دقيقة fine needle aspiration (FNA). وتتفق اختبارات المهام الدرقية الأخرى عادة مع قصور درقي طفيف، وتظهر تفريسة التيكنيشيم ٩٩م بيرتيكنيتات غدة متضخمة ذات قبط غير منتظم، وأما محتوى اليود، كما يبدو على تفريسة فلورية، فهو منخفض.

المناعة الذاتية في التهاب هاشيموتو الدرقي

AUTOIMMUNITY IN HASHIMOTO'S THYROIDITIS

لقد اتضح مفهوم التهاب هاشيموتو الدرقي كاضطراب مناعي ذاتي في عام ١٩٥٦، بصورة مستقلة، وبالوقت نفسه تقريباً، من مجموعتين من الباحثين. فقد نشر روز ووايتبسكي Witebsky Rose and [٣٨] تقريراً عن ارتشاح ليمفاوي في الغدة الدرقية، بعد أن طعموا أرانب بجزء من غددها الدرقية، وكان نمط الارتشاح مشابهاً لما شوهد في التهاب هاشيموتو الدرقي. وفي الوقت نفسه نشر رويت وزملاؤه[٣٧]، مستعملين طريقة انتشار الهلامة الغرائية technique agar gell diffusion، تقريراً عن وجود أجسام مضادة جلوبيولين الدرقية المرسبة، في مصل المرضى المصابين بالتهاب هاشيموتو الدرقي. ومنذ ذلك الحين ظهرت عدة دراسات تؤكد فكرة المناعة الذاتية في هذا المرض، إضافة إلى عدة ملخصات حديثة ممتازة[٨، ٥٣]. و يشير المفهوم المعاصر، لإمكانية المناعة الذاتية كسبب لالتهاب الدرقية، إلى عيب في عمل خلايا (س)* الكابتة suppressor T cells، الذي يسمح لخلايا (س) المساعدة helper T cells أن تتحسس إلى مستضد antigen الدرقية الذي ينبه خلايا (ن)** B lymphocytes لكي تنتج أجسام مضادة الدرقية[٢٩، ٤٩، ٥٣]. و بهذا ترتشح الغدة بخلايا(س) المساعدة والليمفاوية (ن)، وتظهر أجسام مضادة جلوبيولين الدرقية، وأجسام مضادة الجسيم الصغري في الدم. و بهذا يقل تكوين هورمون الدرقية، وترتفع الموجهة الدرقية TSH، وتتضخم الغدة، نتيجة لكل من الإرتشاح الليمفاوي، وتأثير الموجهة الدرقية. وهناك

* س من السعترية thymus.

** ن من نقي العظم bone marrow.

افتراض بأن الليمفاويات ربما اطلقت عوامل تحفز نمو الدرقية، مثل البروستاجلاندينات التي يمكن أن تشارك في نشأة الدراق [35]،[49]. وهكذا يتكون في البداية دراق وقصور درقي، ثم يحدث عند بعض المرضى، تدمير الغدة الدرقية الذي يؤدي إلى ضمورها.

وهناك استعداد عائلي قوي لالتهاب هاشيموتو الدرقي، مع ارتفاع نسبة حدوثه عند مرضى HLA-B8 و HLA-DW3* . إضافة إلى ذلك يصاحب التهاب هاشيموتو الدرقي في بعض الأحيان، امراض مناعية ذاتية أخرى مثل بعض علل الغدد الصماء (مرض السكري ومرض أديسون الغامض وقصور القندية منيع الذاتية hypogonadism autoimmune)، ومتلازمة جوجرين Sjogren's syndrome، والتهاب المفاصل الرثياني rheumatoid، والتهاب الشرايين الصدغي temporal arteriris، مما يوحي أحيانا، بأن المرض يحدث كجزء من مجموعة الأمراض منيعة الذاتية. ومع هذا يشير ظهور أجسام مضادة الدرقية، عند ٥٠٪ من أقارب مرضى التهاب هاشيموتو الدرقي الأصحاء، إلى أن هناك عوامل أخرى، غير أجسام مضادة الدرقية، تشارك في ظهور المرض السريري.

التهاب الدرقية تحت الحاد
SUBACUTE THYROIDITIS

من المحتمل أن يكون التهاب الدرقية تحت الحاد ذا أصل فيروسي، و يتميز بتضخم درقي مؤلم. وعادة ما تصاحبه أعراض حمى طفيفة و وعككة وألم في منطقة الدرقية ينتشر أحياناً إلى الفك أو الأذن. وغالباً ما يتأثر فص واحد أولا، ثم ينتقل المرض إلى الجانب الآخر. ويحدث أحياناً تضخم درقي بدون ألم، و يدعى التهاب الدرقية اللامؤلم. و يتميز عن التهاب هاشيموتو الدرقي، بغياب أجسام مضادة الدرقية، و بارتفاع سرعة التثفل ESR الكبيرة [52].

والمسار المرضي متقلب جداً، ولكنه غالباً ما يأخذ دورة محدودة. فقد يبدي المريض في البداية، أعراضاً واختبارات مصلية تنسجم مع سمية درقية (بسبب تسرب هورمون الدرقية من الغدة الملتهبة)، إلا أن قبط يود ١٢٣ يكون منخفضاً. وتتلو ذلك فترة قصور درقي قبل أن تشفى الغدة تماماً، وتصبح سوية درقياً في النهاية [55]. ويحدث قصور درقي دائم عند

* HLA (human lymphocytic antigen) مستضد الليمفاوية البشري.

حوالي ١٠٪ من مرضى التهاب الدرقية تحت الحاد، ولكن معظمهم يشفون تماماً. ويمتد المسار المرضي من أسابيع إلى اشهر.

التورم ــ أورام الدرقية NEOPLASIA-THYROID TUMOURS

فيما يلي التصنيف الذي نشرته منظمة الصحة العالمية (WHO) [٥٦] :

اولا : أورام ظهارية Epithelial tumours

أ) حميدة

١. غدوم جريبي Follicular adenoma

٢. أورام أخرى

ب) خبيثة

١. سرطان جريبي Follicular carcinoma

٢. سرطان حليمي Papillary carcinoma

٣. سرطان حرشفي Squamous cell carcinoma

٤. سرطان لاتمايزي Undifferentiated carcinoma (كشمي anaplastic)

أ ــ نوع الخلية المغزلية Spindle cell type

ب ــ نوع الخلية العملاقة Giant cell type

جـ ــ نوع الخلية الصغيرة Small cell type

٥. سرطان لبي Medullary carcinoma

ثانياً : أورام غير ظهارية Nonepithelial tumours

أ) حميدة

ب) خبيثة

١. غرن ليفي Fibrosarcoma

٢. أورام متفرقة

ثالثاً : أورام متفرقة

١. غرن سرطانوي Carcinosarcoma

٢ . ورم بطاني وعائي دموي Hemangioendothelioma خبيث

٣ . ليمفومات خبيثة Malignant lymphoma

٤ . ورم مسخي (مسخوم) Teratoma

رابعاً : أورام ثانوية (نقيلية Secondary tumours (metastatic

خامساً: أورام غير مصنفة

سادساً: آفات تشبه الأورام

والأورام الظهارية أهم هذه الأورام، أما الأورام الأخرى فهي نادرة نسبياً، (وسيبحث تاريخ أورام الدرقية الطبيعي، ومسارها، في الباب الثالث). وأهم قرار سريري هو تفريق آفات الدرقية الحميدة من الآفات الخبيثة، لأن معالجة المريض تعتمد على هذا القرار.

التطور المرضي (إمراض) للدراق العقيدي

PATHOGENESIS OF NODULAR GOITER

لقد احتار السريريون سنوات عديدة، في سبب ظهور العقيدات في الغدة الدرقية. فقد بين تيلور Taylor [٤٨]، مستعملا التصوير الشعاعي الذاتي، وجود فرط تنسج hyperplasia منتشر في البداية، يتبعه فرط تنسج بؤري مع نخر ونزيف، وفي النهاية، تنشأ مناطق جديدة من فرط التنسج البؤري، منتجة دراقات متعددة العقيدات. وأوضحت دراسات حديثة لستودر وريميللي Studor and Remelli [١٦]، المفهوم إلى حد أبعد؛ حيث أشارا إلى عوامل تنبه الدرقية، مثل الموجهة الدرقية TSH (التي يحفزها إفراز هورمون درقي متدن)، أو جلوبيولينات مناعية منبهة الدرقية Thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) (كما يوجد في مرض جريفز)، أو عوامل نمو موضعية تسبب نمواً مستمراً و بطيئاً لجريبات follicles درقية جديدة، ومن ثم دراقاً منتشراً. وتتغذى الجريبات الجديدة بشبكة من الشعيرات الدموية، فاذا تجاوز نمو الجريبة تموينها الدموي، حدث نخر نزفي في الجريبة كلها، أو في جزء منها. و ينتج عن التندب scarring، شبكة غير مرنة تنحشر فيها الجريبات الجديدة، و بهذا تتكون العقيدات. وإذا نشأت عقيدة من نسيلة clone، لها نسبة عالية من التنسخ replication، ومن القدرة على نقل اليود و بناء الهورمون، كانت العقيدة «ساخنة» أو «سمية». أما إذا كانت النسيلة الظهارية خاملة وظيفياً، نتجت عقيدة

«باردة». ويشير هذان المؤلفان إلى انعدام التنسيق بين الوظائف المختلفة مثل التنسخ والالتقام الخلوي endocytosis. فإذا تدنت كفاءة الالتقام الخلوي، نتجت عقيدة مليئة بالغرواني colloid، وإذا كان تكوين الزلال ضعيف الاستجابة إلى التنبيه، نتجت جريبات صغيرة متعددة في العقيدة. وهكذا يمكن للغدة أن تتطور تلقائياً، تحت تأثير التنبيه المتقطع أو المستمر، إلى دراق متعدد العقيدات.

التقييم السريري لمرضى الدراق العقيدي

CLINICAL EVALUATION OF PATIENTS WITH NODULAR GOITER

إن الدراقات شائعة جداً، حتى في الولايات المتحدة، حيث يندر الدراق المتوطن، حيث تصل نسبة حدوث الدراق العقيدي إلى حوالي ٤٪ [٤٠،٤١]. وذكر ماكسون Maxon وزملاؤه [٢٥] أن نسبة انتشار العقيدات الدرقية في مناطق غير متوطنة، مثل الولايات المتحدة وانجلترا تزداد ببطء، من حوالي ١٪ عند المرضى من سن ١٠ ــ ٢٠، إلى حوالي ٥٪ عند المرضى فوق ٦٠ عاماً، أي بنسبة حدوث تلقائية للعقيدات، تقرب من ٠٫٠٨٪ سنوياً. وكما نوقش سابقاً، تصل نسبة حدوث الدراق، في المناطق المتوطنة، إلى ٩٠٪ من السكان. والمشاكل السريرية التي تنتج عن وجود الدراق هي:

١ ــ قصور درقي ضمني
٢ ــ إمكانية النمو والانسداد بسبب وجود كتلة في الرقبة
٣ ــ فرط وظيفي تلقائي، يصحبه فرط درقي
٤ ــ إمكانية الخباثة الضمنية

إن قصور الدرقية، وأعراض الانسداد، والخباثة أكثر شيوعاً في مناطق الدراق المتوطن. أما المشكلات الرئيسية في المناطق غير المتوطنة فهي قصور الدرقية، أو فرط الدرقية، أو الخباثة.

القصة المرضية PATIENT'S HISTORY

من الطبيعي أن يوحي تاريخ إقامة المريض في منطقة دراق متوطن بشدة، بأن دراقه ربما نتج عن عوز اليوديد. وقد يتراجع الدراق باستعادة مدخول اليوديد الكافي، ولكنه يندر أن يختفي تماماً. وقد ينتج الدراق أيضاً عن مولدات الدراق الغذائية. وتاريخ دراق عائلي

مهم خصوصاً في تشخيص التهاب هاشيموتو الدرقي أو خلل توليد الهورمون. وقد يؤدي تعرض الغدة إلى ٥٠٠ ــ ١٠٠٠ راد (أشعة خارجية) إلى حدوث عقيدات درقية حميدة أوخبيثة، تظهر بعد فترة كامنة تمتد من ٣ ــ ٣٠ سنة[٢٦]. وأعراض قصور الدرقية المشتركة هي: تخلف التطور البنيوي والعقلي عند الاطفال، والارهاق، وزيادة الوزن، والبرودة، والعقم، والبلادة عند البالغين. وأما احتمال حدوث فرط درقي فهو أكثر عند المرضى الأكبر سنا، الذين يشكون من خفقان وتسرع في القلب، وفقدان الوزن، والارهاق، والهزال، وقلة تحمل الحرارة. وأخيراً، يوحي وجود تاريخ نمو حديث في كتلة عنقية، وصعوبة البلع، أو بحة الصوت، باحتمال وجود خباثة في الغدة الدرقية.

الفحص السريري PHYSICAL EXAMINATION

إن أكثر علامة تلفت النظر إلى قصور الدرقية عند الأطفال، هي تخلف النمو. وعند البالغين القاصرين درقياً، تلاحظ سحنة نفيخة puffy facies، وجلد سميك، ومنعكسات بطيئة. أما علامات الانسداد، فتلاحظ بالانتباه إلى النزح الوريدي من الرأس، عندما يرفع المريض ذراعية فوق رأسه (علامة بيمبيرتون Pemberton's sign)، أو بالانتباه إلى صعوبة التنفس، عندما يثني المريض رأسه إلى أقصى الامام أو إلى أقصى الخلف. وتشمل علامات فرط الدرقية التي ترافق الدراق العقيدي السمّي، تسرعاً شديداً في القلب، وضعفاً عضلياً، ورعاشاً، ولكن العلامات العينية مثل تلكؤ الجفنين lid lag، والحملقة، والوذمة حول الحجاج periorbital edema، أو جحوظ العينين، فانها ليست موجودة.

وتوجد المكتشفات الجسدية physical findings الكبرى في العنق. ويجب أن يشمل فحص الدرقية الخطوات التالية:

١. تلاحظ الرقبة بحثاً عن تضخم درقي منتشر أو عقيدي عندما يبتلع المريض ملعقة صغيرة من الماء

٢. تفحص الغدة من الأمام، بوضع إبهامي أو اصابع الفاحص على جانبي الرغامى (القصبة الهوائية)، بينما يبتلع المريض رشفة ماء أيضاً

٣. تفحص الغدة من الخلف، وأصابع الفاحص على جانبي الرغامى، وبتركيز خاص على المنطقة تحت مستوى الغضروف الحلقي مباشرة، والمنطقة في منتصف المسافة بين

الغضروف الدرقي والثلمة القصية الترقوية sternoclavicular notch .

ويمكن قياس حجم الغدة بتعيين حدود الفصين على الجلد، وملاحظة البعدين الرأسي والأفقي، لكلا الفصين فوق البرزخ مباشرة. وتوجد العقيدات داخل الدرقية كتورم منفرد في فص واحد، يختلف عن بقية الغدة بوضوح، أو توجد كسلسلة من الأكوام والأورام في الدرقية. ومنسوج texture الدرقية طري على الأرجح، وتجس كقطعة من اللباد على جانبي الرغامى. أما منسوج غدة التهاب هاشيموتو الدرقي، فهو متين تماماً عادة، وحبيبي دقيق غالباً، وذو قوام مطاطي. والدراقات المتعددة العقيدات متينة تماماً أيضاً، بالرغم من أن لدى بعض مرضى خلل توليد الهورمون، غدداً درقية كبيرة وطرية. و يستجيب مرضى تضخم الغدة المنتشر diffuse إلى العلاج الطبي أكثر من مرضى الغدد الكبيرة المتعددة العقيدات.

ومن المهم، إضافة إلى فحص الغدة الدرقية الدقيق، فحص بقية الرقبة بحثاً عن عقد ليمفاوية متضخمة، حيث يوحي وجودها بالخباثة. وعادة تتورم العقد فوق أو تحت فصي الغدة الجانبيين أولا، بالرغم من أن العقدة أمام الرغامى pretracheal وفوق البرزخ (عقدة دلفي the delphian node) تدل على وجود سرطان درقي أحياناً. أما عقد المثلثات العنقية الجانبية فتتضخم في أحوال نادرة فقط. وعلى أية حال، يجب استبعاد وجود سرطان درقي نقيلي metstatic إذا وجد تضخم عقدي في أي مكان في العنق.

الدراسات المخبرية LABORATORY STUDIES

إن الدراسات المخبرية المستعملة في تقييم مريض الدراقات المنتشرة أو العقيدية ملخصة في الجدول ٢ ــ ١. وكانت طريقة التقصي المثلى لتقييم مستوى نشاط الدرقية في السابق، هي قياس التيروكسين (ت ٤) المصلي بمقايسة مناعية شعاعية (RIA) radioimmunoassay. وحيث إن ت ٤ يختلف طردياً مع مستوى جلوبيولين رابط التيرونين (TBG) في الدم، يجب استعمال اختبار آخر لقياس الاشباع النسبي، لأماكن الربط في جلوبيولين رابط التيرونين. و يتحقق هذا باستعمال قبط ت ٣ الراتيني resin T3 uptake (RT3U).

الجـدول ٢ ـ ١
الاختبارات المخبرية لتقييم مرضى الدراقات

الاختبار	القياس	المدى العادي	ملاحظة
للمهام الدرقية			
ت ٤ مقايسة مناعية شعاعية	تيروكسين مصلي كلي	٥ ـ ١٢ ميكروغم/دل	يختلف حسب ج رت*
قبطت ٣ الراتيني	اشباع مناطق ربط ج رت	٢٥٪ ـ ٣٥٪	يختلف حسب ج رت
ت ٤ × قبطت ٣ الراتيني	منسب تيروكسين حر	٣ر١ ـ ٢ر٤	جمع مفيد محسوب من ت ٤ × قبطت ٣ الراتيني
ت ٤ حر مقايسة مناعية شعاعية	تيروكسين حر	٩ر٠ ـ ٧ر١ نانوغم/ دل	لا يعتمد على ج رت؛ أكثر اختبار تقص مفيد
للقصور الدرقي			
موجهة درقية TSH	موجهة درقية مصلية	٢ ـ ١٠ ميكرووحدة	مؤشر حساس للقصور الدرقي
اختبار محررة تيروترو بين	اطلاق موجهة درقية من النخامية	زيادة موجهة درقية ثلاثة أضعاف	استجابة متزايدة لقصور درقي طفيف
لالتهاب هاشيموتو الدرقي			
عيارات مضادة جلو بيولين الدرقية ومضادة الجسيم الصغري	استجابة مناعية ذاتية	غير موجودة (سلبية)	مرتفعة في التهاب هاشيموتو، قصور درقي، ومرض جريفز
للفرط الدرقي			
ت٣ بمقايسة مناعية شعاعية	ثلاثي يود تيرونين	٨٠ ـ ١٧٠ نانوغم/دل	مرتفع في الفرط الدرقي
قبط وتفريسة يود ١٢٣	دوران يود ١٢٣، نشاطه الموضعي	٧٪ ـ ٣٥٪ بعد ٢٤ ساعة	مناطق «باردة» أو «ساخنة»؛ يحدد العقيدة السمية
اختبار محررة تيروترو بين	اطلاق موجهة درقية من النخامية	زيادة موجهة درقية ٣ ـ ٥ مرات	غياب الاستجابة في فرط درقي
للعقيدات			
تفريسة تيكنيشيم ٩٩	فعالية العقيدة		يفرق العقيدات «ساخنة» مقابل «باردة»

---

* جلو بيولين رابط تيروتين

الجـدول ٢ ــ ١ (تتمة)
الاختبارات المخبرية لتقييم مرضى الدراقات

الاختبار	القياس	المدى العادي	ملاحظة
تفريسة يود ١٢٣	فعالية العقيدة		تفريق ممتاز بين عقيدات «ساخنة» مقابل «باردة»
تفريسة فلورية	محتوى اليود في العقيدة		تعرض شعاعي ضئيل جداً ولكنه لا يحدد عقيدات صغيرة
تفريسة الصدى	عقيدة مصمتة مقابل متكيسة		الكيس الصرف ليس خبيثاً عادة
جلو بيولين درقية	جلو بيولين درقية مصلي	٥٠ نانوغم/ مل	مرتفع في دراقات كبيرة أو نقيلات من سرطان حليمي أو جريبي
خزعة الابرة	مرض العقيدة الخلوي		صحيح ٩٠٪ تقريباً حسب اختصاصي الباثولوجيا
كالسيتونين	كالسيتونين مصلي	٧ر٠ نانوغم/مل	مرتفع في سرطان لبي
متفرقات			
يوديد بولي في ٢٤ ساعة	يوديد غذائي	اكثر من ١٥٠ مغم	مفيد في دراسة مناطق الدراق المتوطن
صورة صدر شعاعية أو تصو ير طبقي محوري للمنصف الأمامي	انحراف رغامي أو امتداد خلف القص		مفيد في كشف التكلس في العقيدات

و يستعمل حاصل ضرب كل من هذين القياسين (ت ٤ × قبط ت٣ الراتيني) كمؤشر على مستوى التيروكسين الحر، وكان هذا القياس مفيداً جداً. إلا أن الاختبار مكلف، وغير دقيق في حالات انخفاض أو ارتفاع جلو بيولين رابط التيرونين الشديدين، أو عند مرضى العلل الشديدة. وفي الفترة الأخيرة، توافرت تجارياً، طريقة حساسة ودقيقة لقياس التيروكسين الحر (ت ٤ ح) مباشرة. وقد تحل هذه الطريقة محل كل من ت ٤ بواسطة المقايسة المناعية الشعاعية ومحل ت ٤ × قبط ت٣ الراتيني، كأسهل اختبار

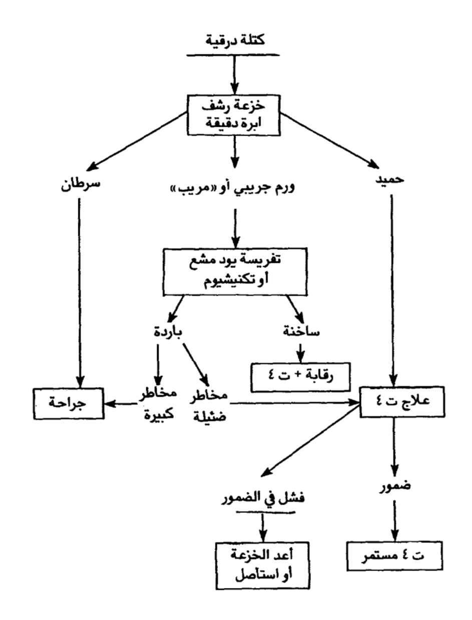
لتحديد الحالة الدرقية لدى شخص ما.

وتساعد الموجهة الدرقية TSH في تقييم قصور الدرقية، لأن ارتفاعها يشخص عوز هورمون الدرقية عادة. كما أن تحرير الموجهة الدرقية من النخامية، استجابة إلى زرقة من محررة التيروترو بين TRH، متزايد لدى مرضى قصور الدرقية الطفيف جداً، حتى قبل أن ترتفع الموجهة الدرقية في المصل، مما يسمح بتشخيص هذه الحالة مبكراً.

و يشخص التهاب هاشيموتو الدرقي، بالكشف عن مستو يات مرتفعة من أجسام مضادة الدرقية في المصل. وإذا وجد الدراق، يمكن التحقق من الارتشاح الليمفاوي في الغدة بواسطة خزعة رشف الابرة الدقيقة. (وهذه الطريقة مشروحة بالتفصيل في الباب العاشر).

و يشخص فرط الدرقية على أحسن وجه، بقياس ثلاثي يود التيرونين ت٣ مباشرة، بمقايسة مناعية شعاعية. وحقاً، ربما كان ت٣ هو الهورمون المرتفع الوحيد عند المصابين بعقيدات درقية سمية، منفردة أو متعددة، أو في مرض جريفز المبكر أو الراجع. و يتم تحديد العقيدات السمية على أفضل وجه، بواسطة قبط وتفريسة يود ١٢٣، حيث تحبط العقيدة السمية المنفردة بقية الغدة، بينما تبدي العقيدات السمية المتعددة نمطاً من مناطق «ساخنة» متداخلة مع مناطق «باردة»، على شكل متعدد العقيدات. وإذا ارتفعت هورمونات الدرقية فوق المستو يات العادية، تقل فعالية مستقبلات محررة التيروترو بين TRH في النخامية الأمامية، ثم تختفي، موقفة بذلك إفراز الموجهة الدرقية TSH. و يتضح هذا باخفاق النخامية في إطلاق الموجهة الدرقية إثر إعطاء محررة التيروترو بين في الوريد. وهذا الاختبار مأمون ومفيد جداً في تشخيص فرط الدرقية، خصوصاً عند المسنين المصابين بدراقات عقيدية.

وهناك عدة اختبارات مفيدة في تقييم عقيدات الدرقية، و بالذات العقيدات المنفردة، التي يعتقد أن الخباثة فيها ممكنة. وأكثرها فائدة من ضمن المجموعة المذكورة في الجدول ٢ ــ ١ على الاطلاق، هي رشف الابرة الدقيقة (fine needle aspiration (FNA؛ إذ يحصل المعالج السريري، إذا كانت العينة كافية للتشخيص، على واحد من ثلاث تشخيصات، نتيجة لرشف الابرة الدقيقة: ١ ــ حميدة تماما، ٢ ــ خبيثة تماما، ٣ ــ ورم

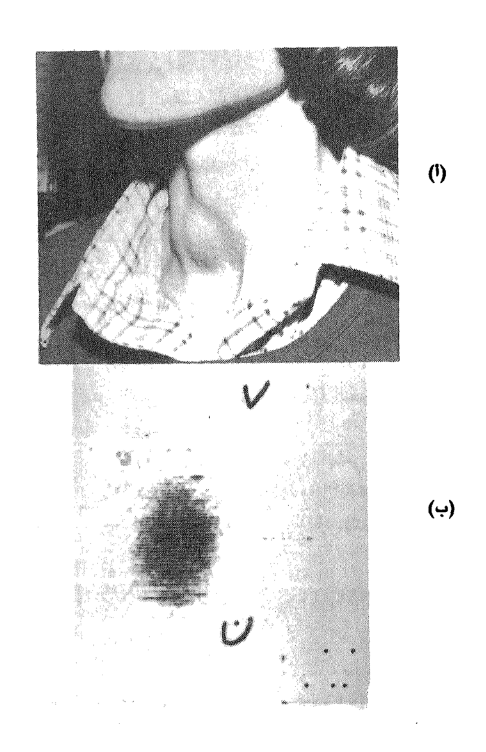


الشكل ٢ ــ ١

هيكل لتشخيص ومعالجة العقيدة الدرقية.

From Greenspam, F.S. and Forsham, P.H., editors:
Basic and clinical endocrinology, ed. 2, Los Altos, Calif.,
1985, with permission of Lange Medical Publications.

جريبي أو خباثة «مريبة». بهذه المعلومات، يكون المعالج السريري في وضع ممتاز لمعالجة مريض العقيدة الدرقية (الشكل ٢ ــ ١). وتجرى تفريسة النظائر، لمرضى الأورام الجريبية غالباً لاستبعاد العقيدات «الساخنة» أو المناطق المريبة (الشكل ٢ ــ ٢)، ولمرضى الدراقات الكبيرة، لتقدير امتدادها خلف القصّ (الشكل ٢ ــ ٣ ب). وقلما تكون تفريسة الصدى ضرورية لأن الأكياس تشخص برشف الإبرة الدقيقة. أما قياس



الشكل ٢ ـ ٢

غـدوم جـريـبـي يشمل فص الدرقية الأيمن لدى سيدة تبلغ ٢٥ عاماً. أما الفص الأيمن فقد استؤصل قـبل ٥ سنـوات لاحتوائه على غدوم جريبي. أ ــ منظر الكتلة في فص الدرقية الأيمن. ب ــ تفريسة يود ١٢٣ مبينة كل الاشعاع في كتلة الفص الأيمن (عقيدة «ساخنة»).

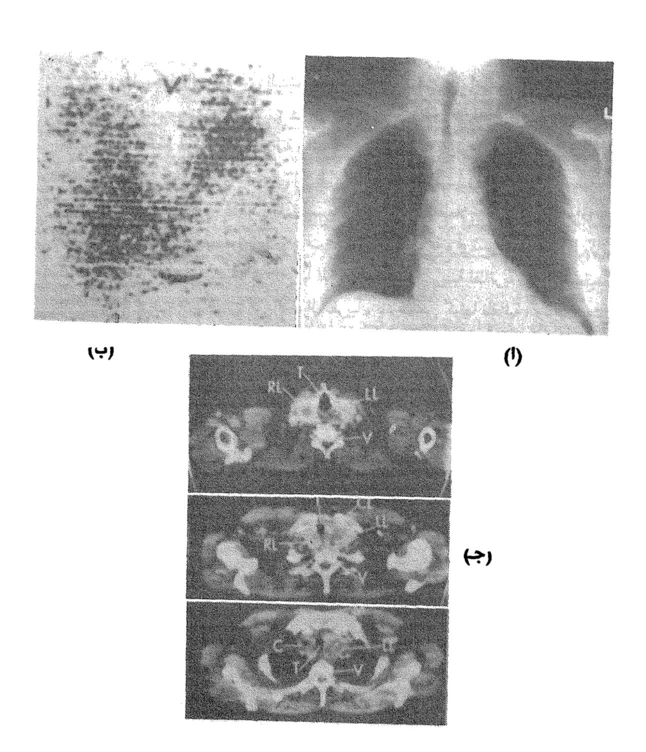
جلوبيولين الدرقية، فإنه مفيد في تشخيص السرطان النقيلي بعد استئصال الدرقية الكامل، لأن مصدر بنائه الوحيد عندئذ هو الخباثة النقيلية. وتفيد قياسات الكالسيتونين في تقصي أفراد العائلة بحثاً عن سرطان الدرقية اللبي medullary carcinoma ، وإذا كانت مستوياته الأساسية ليست مرتفعة، يجب التأكد منها استجابة إلى تنبيه بالبنتاجسترين أو الكالسيوم، لأنه أكثر اختبار حساس لسرطان الدرقية اللبي.

وتشمل الاختبارات الأخرى قياس اليوديد في البول خلال ٢٤ ساعة، و يستعمل لتحديد مدخول اليود المتدني جداً ، أو المرتفع جداً على حد سواء، الذي يسهم في حدوث الدراق. وقد تبين صورة الصدر الشعاعية مع أفلام للأنسجة الرخوة، انضغاط القصبة الهوائية، أو انحرافها، إضافة إلى امتداد الدراقات الكبيرة خلف القص (الشكل ٢ ــ ٣أ). وهناك طريقة أكثر دقة، لتقييم امتداد الدراق وانضغاط القصبة الهوائية أو غزوها بالخباثة الدرقية، ألا وهي التصوير الطبقي المحوري CT scan للمنصف الأمامي anterior mediastinum (الشكل ٢ ــ ٣ج). و يستطيع التصوير المغناطيسي الرنان magnetic resonance imaging (MRI) أن يحدد امتداد الدراقات المتعددة العقيدات، أو امتداد الخباثة خلف القص. وقد يكشف التصوير الشعاعي أحياناً، تكلساً داخل العقيدة الدرقية، فوجود طبقة قشرية من الكلس، مرهون عادة بالآفات الحميدة، بينما يمكن أن يوجد في العقيدة نمط من التكلس المنتشر أو المرقط، في سرطاني الدرقية الحليمي واللبي.

استبعاد الخباثة في الدراق العقيدي

RULING OUT MALIGNANCY IN NODULAR GOITER

إن سرطان الدرقية، بالرغم من شيوع الدراقات، نادر فعلا. وتوحي معلومات المسح السرطاني، بأن النسبة الكلية لسرطان الدرقية، المعدلة بالنسبة للعمر في الولايات المتحدة، لدى الجنسين معاً، وفي كل الأعمار والأجناس مجتمعة، هي ٣٫٩ لكل ١٠٠٠٠٠ أو حوالي ٠٫٠٠٤٪ سنوياً. وتقارن هذه مع نسبة حدوث الدراق العقيدي عند ٤٪ من المواطنين. لذلك، فان احتمال الخباثة في أي دراق، ضئيل جداً. ومع هذا فسرطان الدرقية، بالرغم من نموه البطيء، مرض مميت، خصوصاً عند الصغار جداً، أو عند المرضى فوق الأربعين. لذلك، هناك ضرورة لتطوير طريقة لاستبعاد حالات سرطان الدرقية القليلة، من بين مجموع مرضى الدراقات الكبير.



الشكل ٢ ـ ٣

مريض يبلغ من العمر ٦٠ عاماً مصاب بدراق كبير متعدد العقيدات وممتد خلف الترقوة والقص وضاغط على الرغامى. أ ـ تبين صورة الصدر الشعاعية تضيق الرغامى وانحرافها الى اليمين. ب ـ تبين تفريسة يود ١٢٣ دراقاً كبيراً وقبطاً غير منتظم ومنطقة «باردة» في أسفل الفص الأيسر. ج ـ تصوير طبقي محوري للدراق نفسه، في مستوى الغضروف الدرقي (المنظر العلوي)، وفي مستوى ثلمة القص (المنظر الأوسط، وفي مستوى قبضة القص (المنظر السفلي). (لاحظ كتلة النسيج الدرقي الكبيرة في الجهة اليسرى، ضاغطة الرغامى ومبعدة إياها إلى اليمين). فص الدرقية الأيسر L L، فص الدرقية الأيمن R L، العمود الفقاري V، الرغامى T، منطقة متكيسة في فص الدرقية الأيمن C، الترقوة Cl، قبضة القص M.

والهيكل التنفيذي للتشخيص التفريقي differential diagnosis، ومعالجة العقيدة الدرقية، موضح في الشكل ٢ ـــ ١. والاختبار الاستقصائي المبدئي هو خزعة رشف الابرة الدقيقة. فإذا كانت الآفة واضحة الخباثة، يحال المريض إلى الجراح لاستئصال الدرقية. وإذا كانت حميدة يعطى المريض علاجاً درقياً سعيـاً وراء انكماش العقيدة، بكبت الموجهة الدرقية TSH. فاذا ضمرت العقيدة يستمر العلاج مدى الحياة. وإذا لم تضمر، أو نمت بالرغم من العلاج بـ ت ٤، تعاد خزعة الآفة، أو تستأصل. أما إذا كان التشخيص «ورماً جريبيا» أو «مريباً للخباثة»، تجري تفريسة نظائرية؛ إذ إن العقيدة «الساخنة» ليست خبيثة، في كل الأحوال تقريباً، بالرغم من كونها تلقائية. وتراقب مثل هذه العقيدة عادة، لحدوث نمو أو انسمام. ويمكن أن يسبب ت ٤، في بعض الأحيان، ضمور العقيدة التي لا تكبت بقية الغدة. واحتمال الخباثة في العقيدة «الباردة» هو ٥٪ ـــ ١٥٪. و يؤخذ في الاعتبار، في حالة كهذه، عوامل الخطورة الأخرى، وهي: حجم الكتلة و يباستها وانحراف الرغامى وعمر المريض والنمو الحديث. و ينصح بالجراحة إذا كانت عوامل الخطورة مقلقة. أما إذا لم تكن كذلك، يوضع المريض على جرعات كابتة من ت ٤. فاذا ضمرت، يستمر إعطاء ت ٤ مدى الحياة. وإذا لم تضمر بعد ٣ ـــ ٦ أشهر من المعالجة بجرعة ١٥ر٠ ـــ ٢ر٠ مغم ت ٤، تستأصل الغدة عند ذلك.

وهناك مجموعة من المرضى تختلف معالجتهم، وهي المجموعة التي تعرضت إلى جرعة شعاعية صغيرة في أثناء الطفولة. وقد تصل نسبة الخباثة في العقيدات المجسوسة في الغدد المشععة إلى ٣٧٪. وكثيراً ما توجد إضافة إلى ذلك، بؤرات متعددة من السرطان الحليمي في بقية الغدة، حتى إذا كان تشخيص العقيدة حميداً [٥]. لذلك يوجب تاريخ تعرض المريض للأشعة، خصوصاً في مدى ٥٠٠ إلى ١٠٠٠ راد (كما كان يعطى لحب الشباب أو أمراض الأذن والأنف والحنجرة)، إجراء تفريسة للعقيدة المجسوسة، فإذا كانت «باردة»، وجب استئصال الدرقية شبه الكامل.

المعالجة MANAGEMENT

الدراق المتوطن ENDEMIC GOITER

يمكن تحقيق الوقاية من الدراق المتوطن ومعالجته، باعطاء اليود، وذلك خلافاً لمعالجة أنواع الدراق الأخرى. وقد تحقق ذلك في معظم البلدان المتطورة، بإضافة اليود إلى

ملح الطعام. ومدخول اليود المناسب هو ١٥٠ ــ ٣٠٠ ميكروغم يومياً؛ و يتحقق ذلك بيودنة الملح بنسبة ١ إلى ٥٠٠٠٠ أو ٣٣٫٧ مغم/كغم ملح. وهذا يزود ٢٠٠ ميكروغم من اليود يومياً، باعتبار أن مدخول الملح اليومي هو ١٠ غم. ويحتوي الملح الميودن، في الولايات المتحدة الآن، على نسبة ١ إلى ١٠٠٠٠ من اليود الذي ربما يزيد عن الحاجة. ويمكن بالمقابل، إضافة اليود إلى الطعام (كمادة حافظة للخبز بمعدل ٨ مغم/كغم)، أو يمكن إعطاؤه زرقاً، على هيئة زيت ميودن. ولقد كانت هذه الطريقة فعالة في إعطاء اليود في البلدان النامية [٢٤].

وكان نشوء الدراق السمّي أحد مضاعفات المعالجة باليود، خصوصاً عند المرضى المسنين [٤٤]، إلا أن هذا عادة، محدود تلقائياً. ولا تصحح المعالجة باليود اضطرابات الوذمة المخاطية myxedema الشديدة، أو أنماط الفدامة العصبية types of cretinism neurologic. ويمكن الشفاء من الوذمة المخاطية بإعطاء التيروكسين. وما لم تبدأ المعالجة في الفترة الوليدية، تصبح الاضطرابات العقلية والعصبية دائمة. وأخيراً، يضمر الدراق المتوطن، ذو الأمد الطويل قليلا، إذا عولج باليود، ولكن العقيدات الكبيرة تبقى عادة، و يصبح الاستئصال الجراحي ضرورياً إذا أحدثت أعراضاً ضاغطة.

أنواع الدراق الأخرى OTER TYPES OF GOITER

المعالجة الطبية MEDICAL TREATMENT

بما أن الدراق استجابة إلى خلل في قدرة الغدة الدرقية على إفراز كمية كافية من الهورمون الدرقي، يترتب على ذلك، أن معالجة الدراق يجب أن تشمل تعويضاً كافياً لهورمون الدرقية. والاستثناءان الوحيدان لذلك هما: إعطاء اليود لمعالجة الدراق المتوطن (نوقش سابقاً)، واستبعاد مولد درقي، مثل اليوديد أو الليثيوم، من الغذاء إذا كان أحدهما العامل المسبب. والدراق في كثير من بقاع العالم شائع لدرجة أن المعالجة لا تعطى، إلا إذا كان المريض قاصراً درقياً. ومع ذلك، يدعو التضخم الدرقي بمفرده، إلى العلاج في البلاد المتطورة، حيث يكون الدراق أقل شيوعاً.

ويجب أن تتضمن الفحوصات السريرية والمخبرية، لمصاب بخلل وظيفي درقي، تقييم الحالة الدرقية (قصور الدرقية أو سوي الدرقية أو فرط الدرقية). ومعظم المرضى

أسو ياء درقياً، لأن الدراق آلية تعويضية حتى تستمر حالة سوي الدرقية. والهدف من العلاج في مجموعة قصور الدرقية أو مجموعة سوي الدرقية، هو تعويض هورمونات الدرقية حتى تكبت إفراز الموجهة الدرقية TSH تماماً، ليسمح ذلك بضمور الدراق. وتختلف جرعة التيروكسين قليلا بين الأشخاص، بسبب اختلافات الامتصاص[١٧]، والعمر[٣٩]، والوزن[٤٥]. ومعدل الجرعة التعويضية من تيروكسين ي L-thyroxine، للرضع دون السنتين هو ٦ ميكروغم / كغم يوميا، وللأطفال فوق ذلك ٣ ــ ٤ ميكروغم يومياً، وللبالغين حوالي ٢٫٥ ميكروغم يومياً. وهكذا يتراوح معدل الجرعات للبالغين بين ١ر٠ ــ ٣ر٠ مغم يومياً، ومتوسط الجرعة هو ١٨ر٠ مغم يومياً. و يراقب العلاج بقياس ت ٤ الحر والموجهة الدرقية في المصل، إذ يجب أن يكون ت ٤ الحر في أعلى المدى العادي، والموجهة الدرقية مكبوتة. ويمكن التأكد من كبتها التام باستجابتها المنبسطة إلى محررة التيروترو بين TRH، أو بإحباط قبط يود ١٢٣ من الغدة الدرقية (الباب الخامس).

وتختلف استجابة الدراقات، فكثيراً ما تضمر الدراقات المنتشرة تماماً، كما يحدث عند مرضى التهاب هاشيموتو الدرقي، أو في المراحل الأولى من خلل توليد الهورمون. وإن وجود تندب scarring كثير في الدراقات ذات الأمد الطويل، والتكوين العقيدي، وكذلك وجود العقيدات الذاتية النمو والوظيفة، يمنع العقيدات من الضمور عند معالجتها بالتيروكسين (ت ٤)، ولكنها لا تنمو عادة. وهكذا تضمر معظم الدراقات المتعددة العقيدات قليلا بمعالجتها بـ ت ٤، ولكنها لا تختفي تماماً. فاذا استبعدت الخباثة بشكل أكيد، وتقلص الدراق قليلا، يمكن طمأنة المريض عدة سنوات إذا استمر على هذا العلاج.

ومن الممكن نزح مواضع التنكس المتكيس cystic degeneration في أثناء خزعة رشف الابرة الدقيقة FNA، وغالباً لا ترجع. و يعاد رشفها إذا رجعت حسب الحاجة. وتقدر الخباثة في الأكياس داخل الدرقية بـ ١٪ ــ ٢٪. و يفضل الاستئصال الجراحي للأكياس التي ترجع للمرة الرابعة أو الخامسة بعد الرشف.

ويمكن أن تصبح العقيدات الدرقية تلقائية الوظيفية كما لوحظ سابقاً، وتظهر كعقيدات «ساخنة» لا يمكن كبتها عادة بـ ت ٤. وحقاً إنها تستمر في إفراز هورمونات الدرقية، وعادة ت ٣، في الوقت الذي يعطى ت ٤ من منشأ خارجي. و ينتج عن الجمع بن الهورمونين من المنشأين الخارجي والداخلي، أعراض فرط درقي. ويجب في هذه الحالة إما

إيقاف العلاج بـ ت ٤ ، أو إعطاؤه بجرعات ضئيلة جداً لمنع هذا الاختلاط .

ويحتاج مرضى فرط الدرقية ، الناشيء عن عقيدة مفرطة الوظيفة أو أكثر، إلى طريقة مختلفة من العلاج ، حيث إن أدو ية مضادة الدرقية ، مثل برو بايل ثيو يوراسيل أو الميثيمازول تحبط إنتاج الهورمون مؤقتاً ، ولكنها لا تحدث خموداً طو يل المدى . وهناك اختياران آخران ، هما : المعالجة بيود ١٣١ ، أو الاستئصال الجراحي . و يعالج الدراق العقيدي بسهولة بيود ١٣١ ، ولكن الجرعات التي تلزم لإ تلاف العقيدات ، أكبر بعض الشيء مما يلزم في معالجة مرض جريفز. فبينما تكفي جرعات في حدود ٥ إلى ١٥ ميليكوري من يود ١٣١ ، لمعالجة مرض جريفز، تحتاج العقيدات السمية عادة، إلى ١٥ ــ ٣٠ ميليكوري لمعالجتها ، وتتناسب الجرعة طردياً مع حجم العقيدة. لذلك، تفضل الجراحة في معالجة العقيدات الكبيرة جداً عند الأشخاص في مقتبل العمر.

ومن المرغوب فيه ، عند المرضى المسنين ، أو المصابين بعلة قلبية ضمنية ، جعل المريض سو ياً درقياً ، قبل معالجته بيود ١٣١ ، وذلك بعلاجه المسبق بالبرو برانولول والبرو بايل ثيو يوراسيل ، اللذيْن يوقفان قبل المعالجة باليود المشع بـ ٥ ــ ٧ أيام . ولا توجد هناك ضرورة لمعالجة المرضى الأصغر سناً بأدو ية مضادة الدرقية مسبقاً . و يعود الجزء العادي من الغدة الدرقية ، الذي كان مكبوتاً من العقيدة السمية ، إلى العمل مرة أخرى ، بعد القضاء عليها بيود ١٣١ ، عند الكثيرين من المرضى . ولا تكون هناك ضرورة للتعو يض بالتيروكسين . و يستمر عمل الدراق المتعدد العقيدات عند الآخرين ، بشكل طفيف ، بعد القضاء على العقيدة السمية ، مما يجعل دواء التيروكسين ضرورياً لمنع نمو الدراق من جديد ، وللابقاء على حالة سوي الدرقية .

ومن المهم أن يتجنب جميع مرضى الدراقات العقيدية الكميات الكبيرة من اليود ، خصوصاً على شكل أدو ية تحتوي يوديداً ، أو غذاء محسن على شكل أعشاب بحرية . وتصبح العقيدات التي تعمل تلقائياً ، سمية بوجود كميات كبيرة من اليود (تأثير يود بازيدوف Jod Basedow) •• . و بالمقابل ، إذا أعطيت كميات كبيرة من اليوديد إلى مرضى التهاب هاشيموتو الدرقي الضمني ، أو إلى مرضى خلل توليد الهورمون ، فمن المحتمل أن يحدث إحصار كامل في بناء الهورمون ، مما يؤدي إلى حدوث وذمة مخاطية محدثة باليوديد . وهكذا ، بالرغم من أنّ اليوديدات مفيدة في معالجة الدراق المتوطن ، فبإمكانها أن تكون بالغة الأذى

إذا أعطيت إلى مرضى الدراقات الأخرى .

دواعي استعمال المعالجة الجراحية

INDICATIONS FOR SURGICAL TREATMENT

إن دواعي استعمال الجراحة للدراقات العقيدية هي :

١ . عقيدات سمية في دراق كبير متعدد العقيدات
٢ . الأعراض الضاغطة
٣ . استمرار نمو الدراق برغم أخذ المريض أقصى جرعة محتملة من ت ٤
٤ . الأكياس المتكررة
٥ . رشف إبرة دقيقة يدل على الخباثة
٦ . عقيدات «باردة» محسوسة لدى مريض تعرض لأشعة مؤينة

ويمكن استعمال يود ١٣١ في معالجة العقيدات السمية ، ولكن الدراق العقيدي يبقى ، ومعه احتمالات النمو ، ورجعة العقيدات السمية ، والأعراض الضاغطة . لهذا ، فالعلاج الأفضل لمعظم المصابين بدراق كبير ذي عقيدات سمية ، هو استئصال الدرقية بعد علاجها المسبق بأدوية مضادة الدرقية . و بهذه الطريقة ، تستأصل كل من العقيدات السمية وغير السمية ، فيتم استبعاد كل مخاطر الخلل الوظيفي الدرقي . ويجب بعد استئصال الدرقية بسبب دراق عقيدي ، أن يوضع المريض على علاج ت ٤ مدى الحياة ، لأن الدرقية المتبقية لا يمكنها أن تعمل بشكل عادي .

وأقوى دواعي استعمال الجراحة هي الأعراض الضاغطة . وكثيراً ما يشمل هذا نمو الدراق خلف القص ، وتدل الخبرة على أن إمكانية العلاج الطبي على السيطرة على هذا النمو ، وعلى الأعراض الضاغطة احتمال بعيد للغاية . وحقاً ، إن امتداد الدراق خلف القص بمفرده ، داع منطقي للجوء إلى الجراحة ، لأن هذا النمو لا يضمر أبداً باعطاء ت ٤ . ويجنب استئصال الدراق المريض احتمال نشأة أعراض ضاغطة في السنوات المقبلة .

ومن ناحية نظرية ، يسبب كبت إفراز الموجهة الدرقية بإعطاء تيروكسين ي L-thyroxine ، ضمور الدراق . ولكن هناك عدة مواضع في الدراق ، لا تعتمد على تنبيه الموجهة الدرقية . فلا تعتمد مواضع النخر necrosis والنزف والتكون الكيسي والتندب scarring ، التي لا تعمل ، على الموجهة الدرقية TSH . وتصبح العديد من العقيدات ، تلقائية في عملها (مثل العقيدة «الساخنة») ، أو في نموها (مثل غدوم مليء بالغرواني

colloid-filled adenoma) . وهكذا، فان النسيج الدرقي الذي يحتمل أن يتقلص بدواء التيروكسين، هوغالباً النسيج الذي يتخلل العقيدات ومواضع التندب فقط. لذلك تستجيب معظم الدراقات غير السمية، و بعض الدراقات المتعددة العقيدات، لكبت الموجهة الدرقية. إلا أن معظم الغدد المتعددة العقيدات تضمر قليلا فقط. والمخاوف الكبرى للمصابين بدراقات عقيدية، تفشل في الضمور، أو يستمر نموها في أثناء علاجها بـ ت ٤ هي أولا، احتمال نشأة أعراض ضاغطة، وثانياً احتمال الخباثة الضمنية. ونسبة حدوث الخباثة في الدراق المتعدد العقيدات متدنية، وهي حوالي ٥ر٠٪. ولكن الآفات التي تنمو برغم علاجها بـ ت ٤، تلقائية، ونسبة الخباثة في هذه المجموعة مرتفعة. (وعادة تكون تلك الآفات، غير الخبيثة، غدومات أو أوراماً حميدة). وهكذا يدعو فشل الضمور بالمعالجة بـ ت ٤ إلى إجراء خزعة رشف إبرة دقيقة على الأقل. وإذا كانت الآفة كبيرة (أكبر من ٣ سم)، تستدعي الجراحة لمعالجتها. وجرعة ت ٤ التي تكبت الموجهة الدرقية هي عادة ١٥ر٠ ــ ٣ر٠ مغم يومياً، وتعطى لمدة ٣ ــ ٦ أشهر. ويمكن التحقق من كفاية العلاج، بعدم إمكانية قياس الموجهة الدرقية، أو بدقة أكثر بفشل استجابة النخامية إلى محررة التيروتروبين TRH (أي اختبار محررة تيروترو بين سلبي). ويجب مراقبة جرعة ت ٤ بحذر، لأن ت ٤ من منشأ خارجي إذا أضيف إلى ت٣ و ت ٤ المفرزين من عقيدات تعمل تلقائياً، في دراق متعدد العقيدات، يسبب أعراضاً سمية بسرعة.

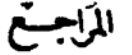
و ينهي تفريغ الأكياس برشف الابرة، المشكلة على الغالب. إلا أن بعض الأكياس ترجع بسرعة، وتمتلىء عادة بسائل دموي. وفي كثير من الأحيان لا تكون هذه أكياساً صرفة، وليس لها جدار أملس، بل تعطي دلالة على نمو داخل الكيس لدى فحصها بالتصوير الصوتي، مما يعطيها جداراً داخلياً خشناً. ومن الضروري استئصال الكيس جراحياً، إذا رجع أكثر من ٣ إلى ٤ مرات، خصوصاً إذا كان «آفة مختلطة»، لها صدى يوحي بنمو داخل الكيس. وفي حين أن نسبة الخباثة في الأكياس الصرفة ضئيلة جداً، فانها أكثر في الأكياس ذات الصدى الداخلي. ولا يمكن الكشف عن هذه الأكياس برشف الابرة الدقيقة الخلوي دائماً. ومن الجدير ذكره أن الآفات المتكيسة، بالرغم من أنها قلما تكون خبيثة داخل الغدة الدرقية، فإنها كثيراً ما تكون كذلك خارجها (مثلا في العقد الليمفاوية)، مما يستدعي مداخلة جراحية دائماً.

وقد امتلكنا، بإدخال خزعة الابرة الدقيقة الخلوي، طريقة سهلة ومؤثرة، لتقييم الخباثة في الغدة الدرقية. و بالرغم من أن الفائدة العظمى لخزعة رشف الابرة الدقيقة، كانت في تقييم العقيدة المنفردة، حيث يكون التشخيص التفريقي للخباثة أكثر خطراً، فبالامكان استعمالها في تقييم الدراق المتعدد العقيدات بصورة فعالة أيضاً. وهي مفيدة خصوصاً في تقييم المواضع العقَيدية التي فشلت في الضمور، أو نمت رغم معالجة المريض بـ ت٤، وفي تقييم العقيدات الصلبة جداً والمختلفة عن بقية الغدة. وهي مفيدة أيضاً في تقييم غدد منتشرة متينة سريعة النمو، يشك في احتمال وجود سرطان لاامتمايز فيها. و يستدعي تشخيص السرطان بالفحص الخلوي لخزعة رشف ابرة دقيقة، المعالجة الجراحية بالتأكيد. ومع أن مدى الجراحة يختلف، فان خزعة رشف الابرة الدقيقة تستبعد أي شك بالنسبة إلى طبيعة الدراق.

وأخيراً يقدم المرضى الذين تعرضوا لإشعاع مؤين في طفولتهم ولديهم عقيدة محسوسة «باردة» على تفريسة نظائرية، مشكلة خاصة. فإن خطر الخباثة في العقيدة الرئيسية أو في أي مكان من الغدة، على حد سواء، مرتفع عادة (حوالي ٣٧٪)، مما يجعل الاستئصال شبه الكامل، العلاج الأمثل والأرجح. ومن حسن الحظ أن المعالجة الشعاعية لحالات غير ورمية، لم يعد يستعمل في الطفولة. لذلك، فإن عدد مرضى هذه المجموعة الذي سنراه في المستقبل، سينخفض.

ملخص SUMMARY

إنّ الدراق العقيدي مشكلة منتشرة عالمياً، وبصورة خاصة في البلدان النامية، حيث ينتظر أن يصيب دراق عوز اليود المتوطن ٨٠٪ إلى ٩٠٪ من المواطنين، بنسبة عالية عند الأطفال، محدثاً تخلفاً عقلياً، وصمماً، ووسمات العجز الأخرى للفدامة cretinism. والمشكلة شائعة في البلدان المتطورة أيضاً، ويرافقها أعراض قصور درقي أو انسداد. وأفضل وقاية من الدراق المتوطن هو اليود، ويعطى إما عن طريق الفم أو زرقاً في الوريد. وتستجيب معظم الأنواع الأخرى من الدراق جزئياً، إلى كبت الموجهة الدرقية TSH بواسطة ت٤ T4. إلا أن الدراق ينمو في حالات عديدة، أو يستمر في عمله، ويصبح تلقائياً، فيفشل في الاستجابة إلى المعالجة الطبية. وأفضل الاختيارات العلاجية في هذه الظروف هي الجراحة.



REFERENCES

1. Barsano, C.P., and DeGroot, L.J.: Dyshormonogenetic goitre, Clin. Endocrinol. Metab. 8:145-165, 1979.
2. Berens, S.C., et al.: Antithyroid effects of lithium, J. Clin. Invest. 49:1357-1367, 1970.
3. Bernal, J., Refetoff, S., and DeGroot, L.J.: Abnormalities of triiodothyronine binding to lymphocytes and fibroblast nuclei from a patient with peripheral resistance to thyroid hormone action, J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:1266-1272, 1978.
4. Day, T.K., and Powell-Jackson, P.R.: Fluoride, water hardness and endemic goiter, Lancet 1:1135-1138, 1972.
5. DeGroot, L.J., et al.: Retrospective and prospective study of radiation-induced thyroid disease, Am. J. Med. 74:852-862, 1983.
6. Delange, F.: Endemic goitre and thyroid function in central Africa, Monographs in pediatrics, vol. 2, Basel, 1974, S. Karger.
7. DeMaeyer, E.M., Lowenstein, F.W., and Thilly, C.H.: The control of endemic goiter, Geneva, 1979, World Health Organization.
8. Doniach, D., Bottazzo, G.F., and Russell, R.C.G.: Goitrous autoimmune disease (Hashimoto's disease), Clin. Endocrinol. Metab. 8(1):63-80, 1979.
9. Fraser, G.R., Morgans, M.E., and Trotter, W.R.: The syndrome of sporadic goiter and congenital deafness, Q. J. Med. 53:279-295, 1960.
10. Gaitan, E.: Waterborne goitrogens and their role in the etiology of endemic goitre, World Rev. Nutr. Diet. 17:53-90, 1973.
11. Gibson, H.B., Howden, J.F., and Clements, F.W.: Seasonal epidemics of endemic goiter in Tasmania, Med. J. Aust. 47:875-880, 1960.
12. Gorman, C.A., and Robertson, J.S.: Radiation dose in the selection of ^{131}I for surgical treatment for toxic thyroid adenoma, Ann. Intern. Med. 89:85-90, 1978.
13. Greenspan, F.S.: Personal observations.
14. Greenspan, F.S.: Radiation exposure and thyroid cancer, JAMA 237:2089-2091, 1976.
15. Halmi, W.S.: Anatomy and histochemistry. In Werner, S.C., and Ingbar, S.H., editors: The thyroid: a fundamental and clinical test, ed. 4, Hagerstown, N.Y., 1978, Harper and Row, Publishers Inc., p. 9.
16. Hashimoto, H.: Zur Kentniss der Lymphomatosen Veranderung der Schildruse (Struma Lymphomatosa), Arch. Klin. Chir. 97:219-248, 1912.
17. Hays, M.: Absorption of oral thyroxine in man, J. Clin. Endocrinol. Metab. 28:749-756, 1968.
18. Hornabrook, R.W.: Endemic cretinism, Contemp. Neurol. Series 12:91-108, 1975.
19. Hune, W., et al.: Clinical, laboratory, and histologic observations in euthyroid children and adolescents with goiters, J. Pediatr. 82:10-16, 1973.
20. Ibbertson, H.K.: Endemic goiter and cretinism, Clin. Endocrinol. Metab. 8:97-128, 1979.
21. Kelly, F.C., and Snedden, W.W.: Prevalence of distribution of endemic goiter, Bull. WHO 18:5-173, 1958.
22. Malamos B., et al.: Endemic goiter in Greece: epidemiologic and genetic studies, J. Clin. Endocrinol. Metab. 26:688-695, 1966.
23. Marine, D., and Kimball, O.P.: Prevention of simple goiter in man, JAMA 77:1068-1070, 1921.
24. Matovinovic, J., et al.: Iodine and endemic goiter. In Dunn, J.T., and Medeiros-Neto, G.A., editors: Endemic goiter and cretinism: continuing threats to world health, Washington, D.C., 1974, PAHO, World Health Organization, pp. 67-95.
25. Maxon, H.R., et al.: Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease of the human thyroid gland, Am. J. Med. 63:967-978, 1977.
26. McCarrison, R.: Observations on endemic cretinism in the Chitral and Gilgit Valleys, Lancet 2:1275-180, 1908.
27. McLaren, E.H., and Alexander, W.D.: Goitrogens, Clin. Endocrinol. Metab. 8:129-144, 1979.
28. Mortenson, J.D., Woolner, L.B., and Bennett, W.A.: Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands, J. Clin. Endocrinol. Metab. 15:1270-1280, 1955.
29. Okita, N., Row, V.V., and Volpe, R.: Suppressor T lymphocyte deficiency in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis, J. Clin. Endocrinol. Metab. 52:528-533, 1981.
30. Pendred, V.: Deafmutism and goitre, Lancet 2:532, 1896.
31. Perez, C., Scrimshaw, N.S., and Munoz, J.A.: Technique of endemic goiter surveys. In Endemic goiter, Monograph Series 44m, Geneva, 1960, World Health Organization, pp. 369-378.
32. Pliny the Elder, quoted by Major, R.H.: Classic descriptions of disease, Springfield, IL, 1945, Charles C Thomas, Publisher, p. 258.
33. Querido, A., Djokomoeljanto, R., and Van Hardevelt, C.: The consequences of iodine deficiency for health. In Dunn, J.T., and Medeiros-Neto, G.A., editors: Endemic goiter and cretinism: continuing threats to world health, Washington, D.C., 1974, PAHO, World Health Organization., pp. 8-13.
34. Querido, A., et al.: Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemias, and survey techniques. In Dunn, J.T., and Medeiros-Neto, G.A., editors: Endemic goiter and cretinism: Continuing threats to world health, Pub. No. 292, Washington D.C., 1974, PAHO, World Health Organization.
35. Rapoport, B., et al.: Production of a non-immunoglobulin thyroid stimulator by human lymphocytes during mixed culture with human thyroid cells, J. Biol. Chem. 253:631-640, 1978.

36. Refetoff, S., DeWind, L.T., and DeGroot, L.J.: Familial syndrome combining deafmutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PBT: possible target organ refractoriness to thyroid hormone, J. Clin. Endocrinol. Metab. 27:279-294, 1967.
37. Roitt, I.M., et al.: Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter), Lancet 2:820-822, 1956.
38. Rose, N.R., and Witebsky, E.: Studies on organ specificity: V. Changes in the thyroid glands of rabbits following immunization with rabbit thyroid extracts, J. Immunol. 76:417-427, 1956.
39. Rosenbaum, R., and Barzel, U.: Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age, Ann. Intern. Med. 96:53-55, 1982.
40. Sokal, J.E.: The problem of malignancy in nodular goiter: recapitulation and a challenge, JAMA 170:405-412, 1959.
41. Stanbury, J.B.: Familial goiter. In Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B., and Fredrickson, D.S., editors: The metabolic basis of inherited disease, ed. 3, New York, 1972, McGraw-Hill, pp. 223-265.
42. Stanbury, J.B., and Metzel, B.S., editors: Endemic goiter and endemic cretinism: iodine nutrition in health and disease, New York, 1980, John Wiley & Sons, Inc.
43. Stanbury, J.B., et al.: Endemic goiter: the adaptation of man to iodine deficiency, Cambridge, Mass. 1954, Harvard University Press.
44. Stewart, J.C., et al.: Epidemic thyrotoxicosis in northern Tasmania, Aust. N.Z. J. Med. 3:203-211, 1972.
45. Stock, J., Surks, M., and Oppenheimer, J.: Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism, N. Engl. J. Med. 290:529-533, 1974.
46. Studer, H., and Ramelli, F.: Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters, Endocr. Rev. 3:40-61, 1982.
47. Taurog, A.: Thyroid hormone synthesis and release. In Werner, S.C., and Ingbar, S.H., editors: The thyroid, ed. 4, Hagerstown, Maryland, 1978, Harper & Row, Publishers, Inc. pp. 31-61.
48. Taylor, S.: The evolution of nodular goiter, J. Clin. Endocrinol. Metab. 12:1232-1247, 1953.
49. Topliss, D.J., et al.: Allosuppressor T lymphocytes abolish migration inhibition factor production in autoimmune thyroid disease: evidence from radiosensitivity experiments, Clin. Endocrinol. Metab. 15:335-341, 1981.
50. Vagenakis, A.G., et al.: Iodide-induced thyrotoxicosis in Boston, N. Engl. J. Med. 287:523-527, 1972.
51. Vander, J.C., Gaston, E.A., and Dawber, T.R.: The significance of nontoxic thyroid nodules, Ann. Intern. Med. 69:537-540, 1968.
52. Volpe, R.: Subacute (deQuervain's) thyroiditis, Clin. Endocrinol. Metab. 8:81-95, 1979.
53. Volpe, R.: Autoimmunity in the endocrine system, Monographs in endocrinology No. 20, New York, 1981, Springer-Verlag Berlin, Inc.
54. Wolff, J., and Chaikoff, I.L.: Plasma inorganic iodide as homeostatic regulator of thyroid function, J. Biol. Chem. 174:555, 1948.
55. Woolf, P.D., and Daly, R.: Thyrotoxicosis with painless thyroiditis, Am. J. Med. 60:73-79. 1976.
56. World Health Organization: Histologic typing of thyroid tumors: International histologic classification of tumors, No. 11, Geneva, 1974.



الباب الثالث

العقيدات الدرقية والسرطان الدرقي

THYROID NODULES AND THYROID CANCER

العقيدات الدرقيَّة والسرطان الدرقيّ

THYROID NODULES AND THYROID CANCER

هناك جدل كبير حول معالجة مرضى العقيدات الدرقية والسرطان الدرقي؛ إذ إن معظم العقيدات الدرقية حميدة، وإنّ مسار معظم السرطانات الدرقية بطيء النمو وليس عدوانياً. و يؤثر في نسبة بقاء مرضى سرطان الدرقية ظاهرياً كل من نوع السرطان الدرقي وعمر المريض وجنسه والمرحلة المرضية واتساع رقعة الجراحة واستعمال هورمون الدرقية لكبت الموجهة الدرقية TSH واستعمال اليود المشع. وللأسف، لا توجد هناك دراسات مستقبلية prosoective تتعلق بنتائج المعالجة المتنوعة الأشكال لمرضى سرطان الدرقية. فمن الضروري إذن، عند تقييم فعالية وسائل العلاج المختلفة، أن تقارن النتائج الطويلة المدى، لدى مرضى في سن واحدة، مصابين بنوع الورم نفسه، و بالمرحلة المرضية ذاتها.

اختيار المرضى لاستئصال الدرقية

SELECTION OF PATIENTS FOR THYROIDECTOMY

ينشأ الدراق (تضخم الغدة الدرقية)، بوجود عقيدات أو بعدمها، عند ٦٪ ـــ ٨٪ من النساء، وعند ٢٪ من الرجال في أمريكا الشمالية [١٣٥، ١٤٣، ١٥٢]. و بالمقابل يحدث سرطان الدرقية السريري عند حوالي ٠٠٠٤ر٠٪، أو ٤٠ شخص بالمليون فقط. ويموت في الولايات المتحدة ٦ أشخاص في المليون من هذا السرطان سنوياً. لذلك يجب استعمال طريقة انتقائية لاختيار الذين سيستفيدون من استئصال الدرقية، من بين الذين يمكن مراقبتهم باطمئنان، أو معالجتهم بالهورمون الدرقي. وهناك عوامل معينة تحدد ما إذا كانت العقيدة الدرقية حميدة على الأرجح، بينما ترجح عوامل أخرى احتمال الخباثة (الجدول ٣ ـــ ١). وعادة يكون التشخيص حميداً عند المرضى الذين لديهم تاريخ دراق عائلي وعيارات مرتفعة لأجسام مضادة الدرقية (توحي بالتهاب هاشيموتو الدرقي) وأكياس درقية، ودراقات متعددة العقيدات بدون عقيدة رئيسية، أو عقيدة «ساخنة» أو «حارة» على تفريسة شعاعية، وعقيدات تضمر أو تختفي استجابة إلى المعالجة بالهورمون الدرقي، وعقيدات ذات فحص خلوي حميد. و يرجح احتمال الخباثة في العقيدات الدرقية عند الاطفال والشبان والعقيدات المنفردة الصلبة الملتصقة أو النامية والعقيدات المصحوبة باعتلال العقد الليمفاو ية في نفس الجهة من الرقبة والعقيدات «الباردة» على تفريسة يود مشع والعقيدات المصمتة بالتصو ير الصوتي وفي العقيدات المريبة أو التي تشخص خبيثة

بالفحص الخلوي *. كما أن خطورة حدوث سرطان الدرقية مرتفعة عند المرضى الذين لديهم تاريخ سرطان درقي، وأولئك المصابين بأورام الغدد الصماء المتعددة (أ ص م) نوع ٢
multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2، أو بمتلازمة سيبيل Sipple's syndrome
(سرطان الدرقية اللبي، ورم القواتم pheochromocytoma، وفرط الدريقية hyperparathyroidism) [٩، ١٥٠، ١٥٦]. فلدى تقييم عوامل الخطورة هذه، يتم عادة تحديد معالجة شخص ما، طبّياً أو جراحياً، بسهولة نسبية.

الجدول ٣ ـ ١

خطورة الخباثة

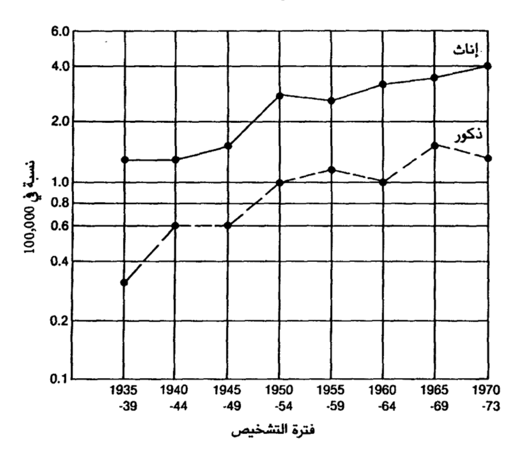
خطورة قليلة	خطورة كبيرة
تاريخ عائلي لدراق حميد	تاريخ سرطان درقي أو أورام صماء متعددة نوع ٢، أو تعرض للأشعة
عيارات مرتفعة من أجسام مضادة الدرقية	بحة بسبب شلل وتر صوتي
دراق متعدد العقيدات	مصحوب باعتلال عقدي في نفس الجانب
عقيدة «ساخنة» أو «حارة»	عقيدة منفردة «باردة»، صلبة، ثابتة، أو نامية
كيس	عقيدة مصمتة
اختفاء العقيدة أو نقصان حجمها بعلاجها بالهورمون الدرقي	نمو العقيدة أو فشلها في الضمور بعلاجها بالهورمون الدرقي
فحص خلوي حميد	فحص خلوي مريب أو خبيث

و يتزايد حدوث سرطان الدرقية، في الولايات المتحدة، (الشكل ٣ ـ ١) جزئياً بسبب استعمال الأشعة الكبير في السابق، لمعالجة أحوال مثل تضخم الغدة السعترية thymus والتهاب اللوزتين والتهاب الأذن الداخلية والسعفة ringworm أو حب الشباب [٢٤، ١٢٥]. وقد تلقى أكثر من مليون إنسان أشعة على الغدة الدرقية، وسينشأ سرطان الدرقية عند حوالي ١٪ ـ ٧٪ من هؤلاء الاشخاص [٧٤ـ١٤٣] (الجدول ٣ ـ ٢)؛ إذ إن فرصة نشأة العقيدات الحميدة والخبيثة على حد سواء، اكبر لدى المريض، على الأقل خلال

* انظر المراجع: ٣٠، ٣٦، ٧٣، ٩٨، ١٠٩، ١٥٠، ١٥٤.

العقود الأولى بعد معالجته بجرعة متدنية من الاشعة [٥٢] (الشكل ٣ ــ ٢).

وتزداد نسبة حدوث كل من الأورام الحميدة والخبيثة، طردياً على الأغلب، مع التعرض لجرعة شعاعية بين ٦٫٥ ــ ٢٠٠٠ راد [٦١، ٧٤، ١٤٣] (الجدول ٣ ــ ٢)، (الشكل ٣ ــ ٣) [٦١، ٧٤، ١٤٣]. وعندما ترتفع جرعات الاشعة فوق ٦٠٠٠ راد، تزداد نسبة حدوث قصور الدرقية، ولكن نسبة سرطان الدرقية تقل كثيراً [٤٥، ١١١].



الشكل ٣ ـ ١

زيادة نسبة حدوث سرطان الدرقية في كونيكتيكت من ١٩٣٥ إلى ١٩٧٠ (العمر معدل بالنسبة للرجال والسيدات).

(From Schottenfeld, D. and Gresham, S.T.: C.A.28 [2]:66, 1978)

وينشأ سرطان الدرقية عند النساء أكثر من الرجال [١٠٤، ١٦٣] ولكن السرطان في أي عقيدة معينة أرجح عند الرجال، لأن نسبة العقيدات الحميدة عند النساء شائعة أكثر [١٤٣، ١٥٢]. وتقع ذروة حدوث الأنواع المختلفة من سرطانات الدرقية في أعمار مختلفة؛ إذ تقع ذروة حدوث سرطان الدرقية الحليمي بين ٢٥ و ٣٥ عاماً، وسرطان الدرقية الجريبي

الجـدول ٣ ـ ٢

الآفات الدرقية بعد التعرض للأشعة (التشعيع)*.

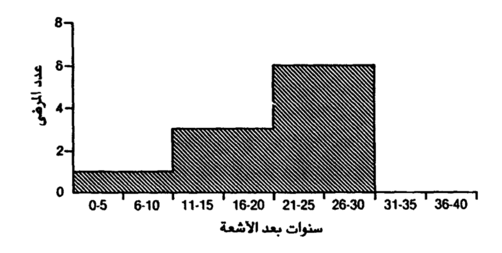
موقع ونوع العلاج	الجرعة المقدرة للدرقية (راد)	نسبة الحدوث (بالمئة) دراق عقيدي	سرطان
فروة الرأس	٦٫٥	—	١١٫٠
الغدة السعترية			
المجموعة الكلية	١١٩	١٫٨	٨٫٠
مجموعة فرعية	٣٩٩	٧٫٦	٥
العنق	٨٠٧	٢٧٫٢	٥٫٧
الصدر	١٨٠ ـ ١٥٠٠	٢٦٫٢	٦٫٨
غبار ذري متساقط	١٧٥ () و ٧٠٠ ـ ١٤٠٠ ()	٣٩٫٦	٥٫٧
المعالجة بيود ١٣١	حوالي ١٠٠٠٠	١٧٫٠	٠٫٠٨

* معدلة من Greenspam F.S.: JAMA 237: 2089, 1977.

بين ٤٠ و ٥٥ عـاماً ، وسرطان الدرقية اللامتمايز في سن ٦٠ أو أكبر[٢٢، ١٤٣، ١٦٣] . ويحدث سرطـان الـدرقيـة اللبي في أي سن ، ولكن ذروة حدوث النوع اللاعائلي تقع بين ٤٥ و ٥٠ عـاماً[٢٧، ٦٦، ١٣٣] . وتـزداد نـسبـة عـقيدات الدرقية الحميدة عادة ، بازدياد العمر ، وهكذا تـكـون الخبـاثـة في أي عـقـيدة درقية ، عند المرضى الأكبر سناً ، أقل احتمالا نسبياً . الا أن العقيدة التي تنمو عند هؤلاء المرضى ، خبيثة على الغالب[١٤٣] .

ويجب تـقـيـيـم جميـع مـرضى الـعقيدات الدرقية من ناحية الأعراض الموضعية ، أو الـظواهـر المـجموعية systemic manifestations ، كما يجب قياس المهام الدرقية . و يوصى بـاختـبـار أجسام مضادة الدرقية إذا أوحى الفحص السريري بالتهاب الدرقية ، كما يجب الحصول على مستويات جلوبيولين الدرقية إذا اشتبه بسرطان الدرقية الحليمي أو الجريبي . وتـشـمـل الأعـراض الموضعية عند مريض الدراق ألماً وإيلاماً tenderness وعسر البلع و بحة الـصوت وزيـادة الـبـلـغم في الحلق . وتشمل الظواهر المجموعية علامات أو اعراض فرط أو قـصـور درقـي أو نـقصاناً في الوزن أو ألماً في العظم أو ربما علامات خباثة في أي مكان آخر في الجسم ، مع نقيلات إلى الغدة الدرقية .

وكـان تـقـيـيـم مرضى عقيدات الدرقية يشمل في السابق ، إجراء تفريسة يود ١٢٣



الشكل ٣ ـ ٢

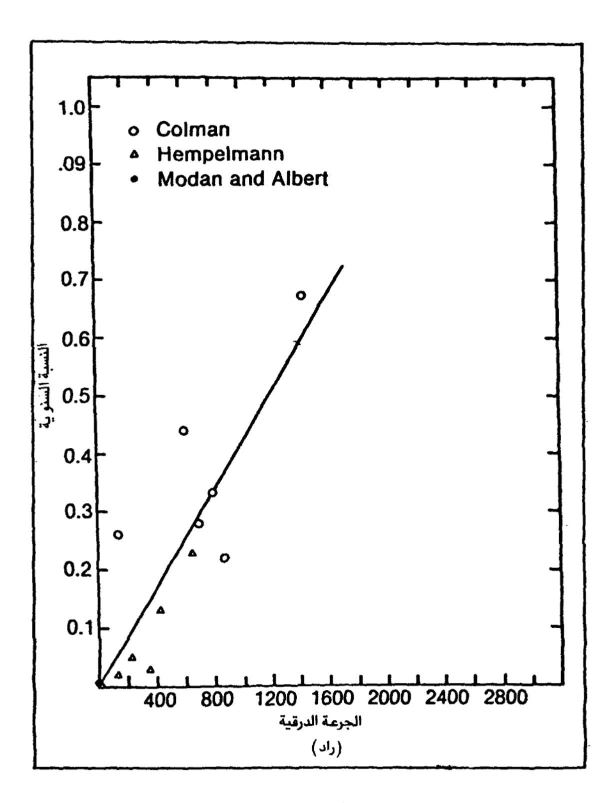
زيادة نسبة حدوث سرطان الدرقية في كل العقد عند المرضى بعد تعرضهم لجرعة شعاعية علاجية متدنية.

(From Degroot, M.J., and Stanbury, J.B.: The thyroid and its disease, ed. 4, New York, 1975, reprinted by permission of John Wiley and Sons Inc.)

المشع، أو تيكنيشيم ٩٩م Tc99m بيرتيكنيتات، على حد سواء. وتفيد التفريسات فيما إذا كانت العقيدة الدرقية لا تعمل («باردة»)، او تعمل («حارة او ساخنة»)، وفيما إذا كانت العقيدة منفردة أو متعددة. ونسبة السرطان الدرقي في الدراقات المتعددة العقيدات (حوالي ١٪)، أدنى بكثير من نسبته في العقيدات المنفردة. والعقيدات «الساخنة» أو «الحارة» حميدة دائماً على الغالب، وتتراوح فرصة العقيدة «الباردة» المنفردة لأن تكون سرطاناً بين ١٠٪ و ٢٥٪ [٣٠، ٣٦، ١٠٩، ١٤٣]. وصورة الصدر الشعاعية بما فيها الرقبة، مفيدة لأنها تبين في بعض الأحيان

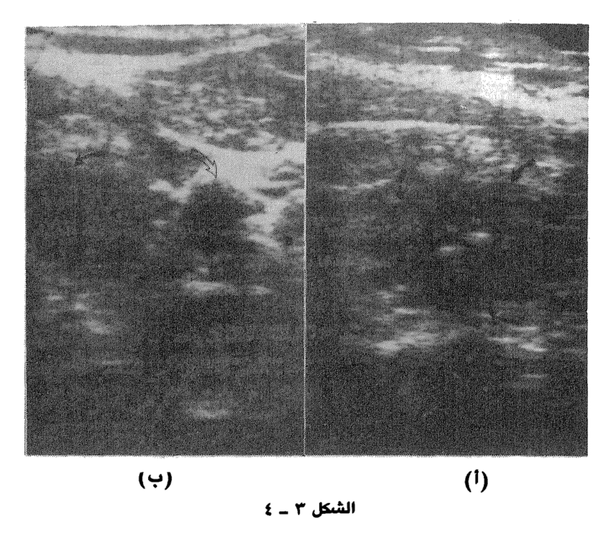
١. ترسبات كلسية مرقطة ودقيقة نتيجة للأجسام الرملية **psammoma bodies**، داخل الغدة الدرقية، التي توحي بسرطان درقي،
٢. تكلساً على هيئة إطار أو قشرة بيض، مما يوحي بكتلة حميدة،
٣. مرضاً نقيلياً رئوياً،
٤. انحراف الرغامى (القصبة الهوائية) الشديد.

والتفريسة فوق الصوتية (وقت حقيقي ١٠ ميلي هيرتز)، قيمة أيضاً في التمييز بين الآفات المنفردة أو المتعددة، وفي تحديد ما إذا كانت الآفة مصمتة، أو مختلطة، أو متكيسة. وهي



الشكل ٣ ـ ٣

العلاقة بين الجرعة الشعاعية ونسبة حدوث سرطان الدرقية مطردة حتى ١٥٠٠ راد تقريباً.
(From Maxon, H.R., et al.: Am. J. Med. 63:967, 1977)

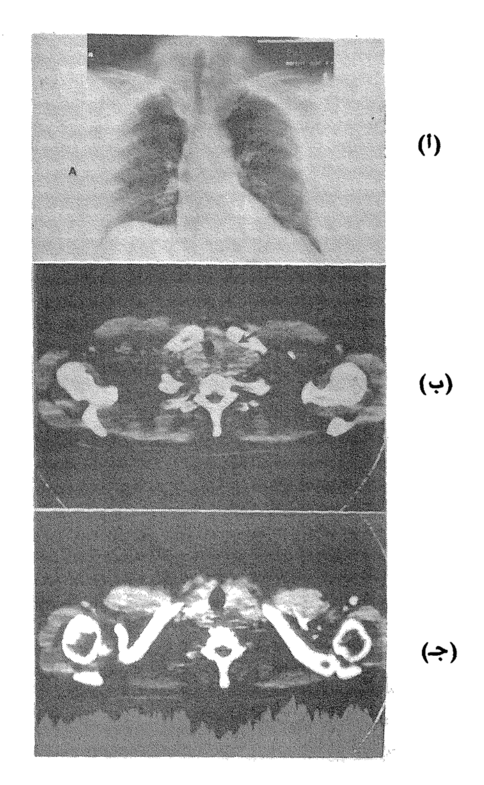


(ب) (أ)

الشكل ٣ ـ ٤

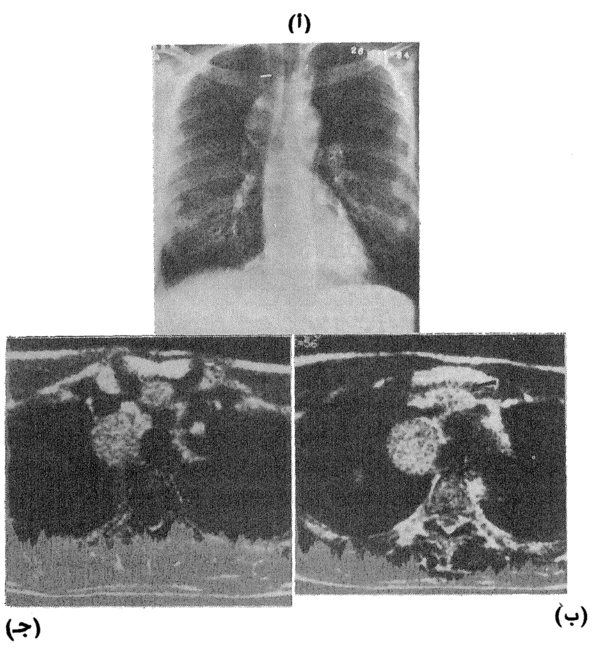
أ ـ صورة فوق صوتية في المستوى السهمي Sagittal، وب ـ في المستوى المستعرض، وتبين فص الدرقية الأيسر لدى رجل ذي ٣٦ عاماً مصاب بسرطان درقي حليمي متعدد البؤرات. تحدد الأسهم الكبيرة (في أ) العقيدة، وتحدد الأسهم الصغيرة التكلس، وتشير الأسهم الفارغة (في ب) الى الشريان السباتي. (باذن من د. جريتشين أ. و. جودينج.).

مفيدة خصوصاً في متابعة نمو العقيدات الدرقية، وفي فحص المرضى الذين لديهم تاريخ تعرض للاشعة، وفي فحص التكلسات داخل العقيدة الدرقية (الشكل ٣ ــ ٤). و يوصى بالتصوير الطبقي المحوري CT scan، في تقييم امتداد الورم والنقيلات، عند مرضى الأورام الدرقية الخبيثة، وفي تقييم الدراق الكبير والحميد، الممتد خلف القص (الشكل ٣ ــ ٥). كما أن التصوير المغناطيسي الرنان magnetic resonance image، مفيد في تقييم المرضى الذين لديهم نقيلات من سرطان الدرقية (الشكل ٣ ــ ٦).



الشكل ٣ ـ ٥

أ ــ صورة صدر شعاعية، ب، ج ــ صورتان طبقيتان محوريتان، وتبين دراقاً خلف القص مع انسداد في الاياب الوريدي المبين كأوردة بيضاء متسعة وممتلئة بمادة تباينية. يشير السهم (في أ) الى الدراق، وإلى فص الدرقية الأيسر (في ب)، وإلى الوريد الأيسر المتسع (في ج). (بإذن من د. البرت أ. موص).



الشكل ٣ ـ ٦

تصوير مغناطيسي رنان (magnetic resonance imaging (MRI لمريض مصاب بسرطان خلية هيرتل نقيلي في الرقبة، والمنصف، والرئة. أ ـ لاحظ الكتلة في المنصف العلوي والآفة المستديرة في الصدر الأيمن. ب، ج ـ الآفتان مبينتان بالتصوير المغناطيسي الرنان خلف القص وفي الصدر الأيمن كما يشير لهما السهمان. (بإذن من د. ديفيد ستارك).

خزعة الرشف الخلوي (ASPIRATION BIOPSY CYTOLOGY (ABC

كان هناك تردد كبير في قبول نتائج خزعة الآفات الدرقية بالابرة من خلال الجلد، لأن نتائجها كانت غالباً، لا تمثل أكثر مرض أهمية. ولقد أخذ بوهمي Boehme وزملاؤه [١٠] خزعات من ٢٦٣ غدة درقية على التوالي، بواسطة إبرة فيم سيلفرمان، وذلك بعد استئصال الآفات الدرقية مباشرة. ثم قورنت الخزعات بالتشخيص النهائي بعد فحص العينة كلها. وكانت دقة التشخيص ٥٢٪. وكان تشخيص السرطان صحيحاً لدى ٤١٪ من الحالات فقط، عند مرضى العقيدات «الباردة»، حيث يرجح تشخيصه. أما عند مرضى الدراق المتعدد العقيدات والسرطان الدرقي، فكان التشخيص صحيحاً لدى ٣١٪ فقط [١٠]. وكانت هذه الدراسة، التي أجراها اختصاصيون خبراء في أمراض الدرقية، مهمة لأنها أوضحت نسبة عالية من الانتقاء أو التفسير الخاطىء لخزعة الابرة. وفي الوقت نفسه أيضاً، أخذت الخزعة من خلال الجلد، في الانتشار في أوروبا، خصوصاً في السويد[٥٧، ٦٧، ٩٨].

وبينت الدراسات:

١. أن خزعة إبرة الجلد مأمونة، وتقدم معلومات تشخيصية إضافية
٢. ان الدقة كانت موثوقة، لدى مرضى التهاب هاشيموتو الدرقي وأورام الدرقية اللاامتمايزة
٣. أن الطريقة كانت موثوقة بدرجة مماثلة لتشخيص المقطع المجمد frozen section، لأن التشخيصات الإيجابية الخاطئة (التي تدعو الآفات الحميدة خبيثة)، كانت نادرة،
٤. ان زرع implantation الخلايا الخبيثة بسبب الابرة كان نادراً *.

إن للخزعة من خلال الجلد قيوداً محددة:

أولا: تشخص أخطاء كثيرة بسبب الانتقاء الجغرافي الخاطىء [١٠]. وهذا صحيح، خصوصاً لدى المرضى الذين تعرضوا لجرعة متدنية من الأشعة العلاجية، بسبب طبيعة البؤرات المتعددة للأورام التي تحدث عند هؤلاء المرضى [١٩، ١٦٠]. فالعقيدة الدرقية، التي تلفت انتباه مريض من هؤلاء إلى الغدة الدرقية، سرطانية في ٦٠٪ من الحالات، و يوجد السرطان في ٤٠٪ من الحالات الأخرى في مكان آخر في الغدة الدرقية [٥١، ٦٠، ١٦٠]. لذلك يمكن إغفال سرطانات درقية عديدة، إذا اعتمد الاختيار على نتائج خزعة الرشف، عند المرضى الذين تعرضوا لجرعة متدنية من الاشعة العلاجية.

---

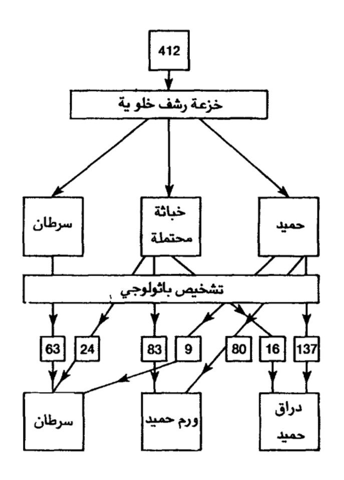
* انظر المراجع ٥٧، ٦٧، ٩٨، ١٠٧، ١٥٤.

ثانياً : يصعب، حتى على أكثر اختصاصي خلوي cytologist خبرة، التفريق بين سرطان جريبي متمايز جداً، و بين غدوم جريبي follicular adenoma حميد ذي خلايا كثيرة[٩٨] (الباب العاشر).

ثالثاً : لقد أثير السؤال حول إمكانية زرع الخلايا الخبيثة، بسبب خزعة الورم، فلم يبد أن هذه مشكلة، لأن الزرع في مجرى الابرة، نادر بعد خزعة الابرة الدقيقة[٥٨، ٧٢، ٩٨]. فمثلا، تساوت نسبة البقاء عند ٣٧٠ مريضة، أجريت لهن عمليات لسرطان الثدي بعد خزعة رشف، مع مريضات متماثلات تماماً، وأيضاً عند ٧٧ مريضاً بسرطان الخلية الكلوية بعد الخزعة، عندما قورنوا مع ٧٣ مريضاً مماثلا[٧٢]. و يعتبر هذان الورمان، أكثر عدوانية من سرطان الدرقية المتمايز. ونحن نأمل، على العكس من ذلك، أن تكون نسب البقاء أعلى لدى المرضى الذين يشخصون بخزعة رشف، لأن التشخيص المبكر يعجل بالمعالجة النهائية.

إن من أحسن دراسات رشف الابرة الدقيقة، للعقيدات الدرقية، هي دراسة لوهاجن Lowhagen وزملائه[٩٨] وأجريت في هذه الدراسة، خزعة إبرة دقيقة وفحص خلوي لخزعة الرشف ABC على ٤١٢ مريضاً، ثم أجريت، لهم جميعاً، عمليات جراحية. ولقد وضع الباحثون ثلاثة أصناف من التشخيص (حميد أو خبيث، أو مريب)، بدل نوعين (حميد، أو خبيث). وكما يشاهد في الشكل ٣ ــ ٧، عندما كانت القراءة الخلوية سرطاناً (٦٣ حالة)، تأكد تشخيص السرطان فيها جميعاً عند الفحص المرضي (الباثولوجي) اللاحق، وهكذا لم تكن هناك فحوصات إيجابية خاطئة. ومن خبرتي وخبرة الآخرين، كانت النسبة الإيجابية الخاطئة ١٪ تقريباً *. ومن بين ٢٢٦ آفة شخصت حميدة بالفحص الخلوي لخزعة الرشف، تأكد وجود السرطان الدرقي في ٩ آفات (٤٪) بعد ذلك. وكانت بعض هذه العينات السلبية الخاطئة، نتيجة خطأ انتقائي sampling error، وكان البعض الآخر بسبب القراءة الخاطئة. وتبدو نسبة الخطأ هذه مقبولة، وتوحي بأن مرضى الآفات الحميدة، يمكن مراقبتهم باطمئنان، ومعالجتهم بالهورمون الدرقي، في معظم الحالات. فإذا نمت الآفة الدرقية، أو فشلت في الضمور بعد كبت الموجهة الدرقية TSH علاجياً، تعاد الخزعة من خلال الجلد، أو يفكر جدياً في استئصال الدرقية. و بين ١٢٣ آفة شخصت مريبة، بالفحص الخلوي لخزعة الرشف، ثبت بعد ذلك، أن ٢٤ آفة (٢٠٪) كانت خبيثة.

* انظر المراجع ٥٧، ٦٧، ٩٨، ١٠٧، ١٠٩، ١٥٤.



الشكل ٣ ـ ٧

مقارنة بين خزعة رشف خلو ية (ABC) aspiration biopsy cytology والتشخيص المرضي النهائي عند ٤١٢ مريضاً عولجوا في مستشفى كارولينسكا في السو يد.

(From Lowhagen,T. et al.: Surg. Clin. North AM. 59:3, 1979)

و بين الفحص الخلوي لخزعة الرشف ABC ، أن معظم هذه الآفات ، كانت أوراماً جريبية follicular ، إلا أنه لم يكن بالمستطاع تمييز الأورام الحميدة من الخبيثة ، لأن دلائل غزو الأوعية الدموية ، أو المحفظة ، ضرورية لتشخيص السرطان الجريبي ؛ إذ لا تبين أي من خزعة الابرة الدقيقة ، أو خزعة الابرة اللبية core-needle biopsy هذه العلامات .

و يبدو أن معالجة مريض العقيدة الدرقية ، يعتمد في هذه الأيام ، على وجود اختصاصي خلوي خبير بالدرقية . فإذا وجد ولم يكن لدى المريض تاريخ تعرض لجرعة متدنية من الأشعة العلاجية ، وجب عندها إجراء فحص خلوي لخزعة الرشف[٩٨] . ويجب إعادة الخزعة إذا لم تكن العينة كافية . فإذا كانت خزعة الرشف إيجابية للسرطان ، وجب استئصال الدرقية ، وإذا كان الفحص الخلوي حميداً ، عولج المريض بهورمون الدرقية ، مع

وضعه تحت المراقبة، إذ يضمر حجم العقيدة الدرقية عند حوالي ثلثي المرضى المعالجين بهورمون الدرقية*. وإذا كانت العقيدة مريبة بالفحص الخلوي (مثل ورم جريبي)، تجرى تفريسة يود ١٢٣، فاذا كانت العقيدة «حارة» أو «ساخنة»، فإنها على الغالب، غدوم «سمي» حميد (وهذه كلها حميدة بالفعل). أما إذا كانت العقيدة «باردة»، يشك في أنها خبيثة. ومن الضروري أن يتشاور الاختصاصي الخلوي والمعالج السريري للحصول على أفضل النتائج.

أمراض الدرقية THYROID PATHOLOGY

أورام الدرقية الحميدة BENIGN THYROID TUMOURS

إن العقيدات الدرقية حميدة أو خبيثة، منفردة أو متعددة، أولية أو ثانوية (الجدول ٣ ــ ٣). وتسبب عقيدات الدرقية، تغيرات تنسجية **hyperplastic changes** وأورام درقية حميدة أوخبيثة وأكياس وعيوب جنينية أو التهابات؛ كما أن بعض الدراقات خلقي بسبب خلل توليد الهورمون. والدراقات شائعة بكثرة في مناطق عوز اليود (دراق متوطن).

الجدول ٣ ـ ٣
أمراض الدرقية

حميدة	خبيثة
غدوم adenoma	سرطان حليمي
جريبي follicular	سرطان حليمي ــ جريبي مختلط
حليمي papillary	سرطان جريبي
أكياس	سرطان لبي medullary
عيوب جنينية	ورم لامتمايز undifferentiated
أكياس قناة درقية لسانية	غرن لمفي lymphosarcoma
درقية منتبذة ectopic	أورام متفرقة
دراق goiter	خلية حرشفية squamous cell
خلقي	أنواع مختلطة
متوطن	غرن ليفي fibrosarcoma
التهاب الدرقية	مسخوم teratoma خبيث
مسخوم teratoma	ورم خلايا بلازما plasmacytoma
	أورام ثانوية (نقيلية)

★ انظر المراجع ١٥، ١٦، ٣٢، ٧٥، ١٢٧.

إن تضخم الغدة الدرقية، بدون دليل على خلل وظيفي، شائع جداً، و يكون عادة، نتيجة دراق غرواني colloid goiter، و يدعى أيضاً دراقاً بسيطاً، أو لاسمياً. ومعظم هؤلاء المرضى أسوياء الدرقية، بالرغم من أن مستويات الموجهة الدرقية TSH، غالباً ما تكون قليلة الارتفاع إذا قيست خلال السنة الأولى من اكتشاف الدراق[١٦٧]. و يعتقد أن هذه الدراقات تنشأ عن انخفاض طفيف في إفراز ت ٤ و ت ٣، الذي يسبب زيادة الموجهة الدرقية المصلية من النخامية، فتتضخم الغدة الدرقية استجابة لذلك. وتفرز الغدة الدرقية المتضخمة ت ٣ و ت ٤ بكمية أكبر، و بالتالي تعود الموجهة الدرقية إلى المستويات العادية (افتراض مارين Marine's hypothesis)[١٠٠]. وأخيراً، ينشأ نسيج درقي تلقائي في بعض الأحيان، يجعل مستويات الموجهة الدرقية لدى مرضى بدراقات طويلة الأمد مكبوتة. وترتفع مستويات ت ٣ قليلا عند المرضى الأخيرين، وتصبح استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين TRH منبسطة عندهم، لأن النخامية تتحسس ارتفاع هورمونات الدرقية. وتحدث سلسلة الاحداث هذه أكثر ما يمكن في مناطق الدراق المتوطن. و يعتقد أن الدراقات المتعددة العقيدات تنشأ من الدراقات البسيطة بتكرار دورات التنسج hyperplasia، والانكماش involution[١٢٦]. ومن ناحية سريرية، تنشأ أورام درقية منفردة عند بعض المرضى. وقد تنشأ هذه بسبب العملية السالفة الذكر، أو تنتج عن نسيلة خلايا clone cells حساسة إلى الموجهة الدرقية بصورة أكبر من العادي، وهكذا يكون نموها أسرع من نمو النسيج الدرقي المحاذي.

وتحدث الدراقات البسيطة المتعددة العقيدات، والغدومات، وسرطانات الدرقية بنسبة أكبر عند السيدات. وهناك أنواع مجهرية مختلفة من الغدومات. وأكثرها شيوعاً هو الغدوم الجريبي follicular adenoma، كما توجد أيضاً غدومات جنينية fetal adenomas، وغدومات تربيقية trabecular، وحليمية papillary، وغدومات خلايا هيرتل Hurthle cell adenomas.

وفي بعض الأحيان، يكون لدى مرضى التهاب الدرقية دراق أو عقيدة درقية. و يشمل التهاب الدرقية أنواعاً أربعة: ريدل Riedel's، وليمفاوياً مزمناً (هاشيموتو)، وتحت الحاد، وحاداً. **وريدل شتراما** مرض نادر، و يشمل الغدة كلها أو جزءاً منها[١٦٢]. وقد يتزامن مع التهاب هاشيموتو الدرقي، وفقر الدم الوبيل pernicious anemia، وقصور

الدريقية hypoparathyroidism، والتهاب الدرقية تحت الحاد[٢٨]. و يصعب التفريق بين هذا المرض و بين سرطان الدرقية، لأنه إما أن يكون لدى المريض موضع بؤري داخل الدرقية، أو دراق منتشر وصلب مثل الخشب. وتكون خزعة الرشف لاخلوية على الغالب، وتكون مستويات ت٣ و ت٤ منخفضة إذا كانت إصابة الغدة منتشرة[٢٨، ١٦٢]. و يشمل **التهاب الدرقية الليمفاوي المزمن، أو التهاب هاشيموتو الدرقي**، الغدة الدرقية كلها عادة، و يسبب دراقاً صغيراً حبيبياً متيناً. و يظهر في بعض الأحيان ككتلة موضعية في غدة عادية أو حبيبية، و يتأكد التشخيص بمساعدة خزعة الرشف الخلوي ABC. والمرض شائع، ولا توجد أعراض عند معظم المصابين به، ولا يحتاجون إلى معالجة. إلا أن لدى البعض منهم أعراضاً موضعية مثل الألم، أو عسر البلع، أو الشعور بالاختناق، بينما يحدث لدى آخرين منهم سرطان درقي متزامن، يتطلب استئصال الدرقية[٣٧]. وقد يكون لدى مرضى **التهاب الدرقية تحت الحاد** كتلة درقية، رغم أن اصابة الدرقية منتشرة في العادة. وهؤلاء المرضى محمومون febrile عادة، و يشكون من هزال وألم في الرقبة، ومع هذا لا يشكو البعض من أية أعراض في العنق[٣٥]. وهؤلاء المرضى في الغالب مفرطو الدرقية بسبب إطلاق هورمون الدرقية من الغدة نتيجة الالتهاب[٣٥، ٥٤]. وفي العادة يكون المرض محدوداً وتلقائياً، وقلما يستدعي المعالجة الجراحية. أما **التهاب الدرقية الحاد**، فهو بالمقابل حالة جراحية طارئة. و يتأكد التشخيص بخزعة الرشف لاجراء مسحة smear واستنبات وحساسية culture and sensitivity. و يشمل العلاج المضادات الحيوية مع الشق والنزح incision and drainage. ولدى حوالي نصف مرضى التهاب الدرقية الحاد أيضاً، دراقات غدومية adenomatous ومرض درقي ضمني مما يزيد الاستعداد للانتان infection، ويجب البحث عن هذه الامراض إذا تكررت إصابة المريض[٥]. و يهيء ناسور الجيب الكمثري piriform sinus fistula المرضى لإصابتهم بالتهاب الدرقية الحاد.

وتمتد بعض العقيدات الدرقية والدراقات خلف القص، وتسبب أعراضاً نتيجة الانضغاط وانسداد جريان الدم الوريدي (الشكل ٣ ــ ٥). ويجب معالجة دراقات خلف القص الكبيرة عموماً، بالجراحة، لأن حجمها، برغم ضآلة احتمال السرطان في هذه الدراقات، لا يتقلص استجابة إلى المعالجة بهورمون الدرقية. كما يمكن أيضاً أن تسبب هذه الدراقات، متلازمة الوريد الأجوف العلوي vena cava syndrome

superior، وعسر البلع [٤]. وهناك علامة سريرية بدنية مفيدة عند المصاب بدراق خلف القص، وهي أن يبعد المريض أو المريضة الذراعين فوق رأسه أو رأسها، حيث يسبب رفعهما في مصاب بدراق كبير خلف القص، انتفاخاً كبيراً في الوريدين الوداجيين الخارجيين external jugular veins، وعلامة بيمبيرتون الايجابية، نتيجة انسداد الاياب الوريدي venous return [١١٥]. ولا يستطيع العديد من مرضى دراقات كبيرة خلف القص أن يناموا بشكل أفقي، لذلك ربما يعتقد خطأ أنهم يعانون من هبوط القلب الاحتقاني مع ضيق التنفس الاضطجاعي orthopnea، ويختفي هذا العرض عادة بعد استئصال الدرقية.

وأكثر الأورام الدرقية الحميدة انتشاراً هي الغدومات الجريبية. ولكن تصنيف الغدومات الدرقية إلى أصناف فرعية، خلق ارتباكاً لا ضرورة له، الا باستثناء تفريقها من الغدومات الحليمية وغدومات خلية هيرتل. ويجب اعتبار غالبية الأورام الحليمية خبيثة بسبب قدراتها الكامنة، لأنه يندر وجود غدومات حليمية حميدة. وهذه الأورام غالباً ما تكون متكيسة وتدعى غدومات كيسية cystadenoma [١٠٦]. و يعتقد بعض الباحثين أن لدى أورام هيرتل Hürthle neoplasms قدرات خبيثة، لأن بعض أورام خلية هيرتل التي تبدو حميدة نسيجياً، تنتقل، أو تغزو وتؤدي إلى الوفاة فيما بعد [١٤٤،٧٦]. وهذه الحالة في رأيي، ورأي الآخرين هي الاستثناء وليست القاعدة [٦٩،٣٨]. وأكثر الأورام الدرقية الحميدة انتشاراً بعد الغدوم الجريبي بأنواعه، هو المسخوم teratoma. وهذه الأورام كبيرة في الغالب وتظهر عند الاطفال بصورة مبدئية [١٢٨].

وتظهر الأكياس الدرقية عادة كعقيدات درقية منفردة، وتمثل حوالي ١٠٪ ــ ١٥٪ من عقيدات الدرقية المنفردة هذه [٣٨،٣١]. و يبطن معظم الأكياس، نسيج ظهاري جريبي follicular epithelium، و يكون مستوى هورمون الدرقية في سائل الكيس الدرقي الحميد، مرتفعاً جداً في العادة (٣٩). و يوجد عادة داخل السرطان المتكيس النادر، بعض النتوءات العقيدية في تجو يف الكيس. و يكون مستوى هورمون الدرقية داخل السرطان المتكيس النادر عادة، قريباً من المستو يات المصلية العادية أو قليل الارتفاع، لأن سرطانات الدرقية عموماً، لا تصنع هورمون الدرقية.

وتظهر بعض العيوب الخلقية ككتل درقية. وتحدث هذه الاضطرابات عادة في خط وسط الرقبة غالباً، كالدرقية تحت اللسان أو كيس القناة الدرقية اللسانية

thyroglossal duct cyst . وتوجد هذه الآفات باتجاه الرأس من الدرقية، وتتحرك مع البلع ومع إخراج اللسان. و يندر أن تشمل هذه الآفات سرطاناً درقيا [١٢٠،١٣٧] .

و يصعب أحياناً، وحتى بالفحص النسيجي، تقرير ما إذا كانت عقيدة في العنق، تمثل بقايا نسيج درقي حميد، أو تمثل سرطاناً درقياً نقيلياً metastatic . إلا أن سرطان الدرقية النقيلي يوجد عادة في العقد الليمفاوية الموجودة في جانب الرقبة، بينما توجد بقايا النسيج الدرقي الخلقي في خط وسط الرقبة. وعملياً، يوجد لدى كل المصابين بسرطان درقي داخل العقد الليمفاوية في الرقبة، سرطان في فص الغدة الدرقية المجاور [٨٤،١١٣] . إلا أن السرطان الدرقي، يكون عند بعض المرضى مجهرياً، بالرغم من وجود نقيلات عقيدية كبيرة.

أورام الدرقية الخبيثة MALIGNANT THYROID TUMOURS

تشمل سرطانات الدرقية المتمايزة سرطان الدرقية الحليمي، وسرطان الدرقية الحليمي الجريبي المختلط، وسرطان الدرقية الجريبي. وأكثرها انتشاراً هو سرطان الدرقية الحليمي (حوالي ٨٠٪ من كل سرطانات الدرقية)، وله تكهن مؤات prognosis favourable . وتنشأ السرطانات الحليمية، والحليمية الجريبية المختلطة، والجريبية من خلايا الدرقية الجريبية، بينما ينشأ سرطان الدرقية اللبي من الخلايا جنب الجريبية. وتحدث سرطانات الدرقية الحليمية عند المرضى في سن مبكرة أكثر بكثير من حدوث الأورام الأخرى، بالرغم من أنها تحدث في أي سن أيضاً، وكثيراً ما تنتقل إلى العقد الليمفاوية الموضعية [٣٠،١٤٣] . وإصابة العقد الليمفاوية شائعة في الأطفال على وجه الخصوص [٨٢] . وقد تكون سرطانات الدرقية الحليمية مجهرية، مستترة (حجمها اقل من ١٫٥ سم)، أو متصلبة sclerosing . و يعتبر سلوك الأورام التي تشمل كلا العنصرين، الحليمي والجريبي، مثل سلوك سرطانات الدرقية الحليمية، لذلك تصنف أوراماً حليمية. كما يصنف النوع الجريبي من سرطان الدرقية الحليمي، سرطاناً درقياً حليمياً، وليس جريبياً للأسباب نفسها [٩٥] . والأورام الدرقية الحليمية الصرفة، بدون أي عنصر جريبي، نادرة الحدوث [١٤٣] . وكثيراً ما تكون سرطانات الدرقية الحليمية متعددة البؤرات داخل الغدة الدرقية، خصوصاً عند المرضى الذين لديهم تاريخ تعرض لجرعة متدنية من الأشعة العلاجية [٦٠] .

والورم الدرقي الخبيث، الثاني من حيث الانتشار، هو سرطان الدرقية الجريبي (حوالي ١٠٪)، و يستحسن تقسيمه فرعياً إلى نوعين، ضئيل الغزو، أو واضح الغزو. و يتطلب التفريق بين الغدوم الجريبي و بين السرطان الجريبي، وجود غزو وعائي و / أو غزو محفظي. وسرطان الدرقية الجريبي أكثر انتشاراً في مناطق عوز اليود، بينما يكثر انتشار سرطان الدرقية الحليمي في مناطق كفاية أو وفرة اليود[٦٣،١٥٨] . وغالباً ما تكون سن مرضى سرطان الدرقية الجريبي، أكبر من سن مرضى سرطان الدرقية الحليمي. وعندما يغزو سرطان الدرقية الجريبي الانسجة المجاورة مباشرة، يصبح التكهن prognosis محفوفاً بالخطر، وهذا صحيح أيضاً بالنسبة لسرطان الدرقية الحليمي[٦٤،١٤٣،١٦٤] . و بالرغم من أن سرطان الدرقية الجريبي ينتقل إلى العقد الموضعية (ويحدث هذا أكثر ما يمكن عند الأطفال)، فانه ينتقل، بصورة تقليدية، بواسطة الأوعية الدموية إلى الرئة والعظم[٣٥،١٤٣] . و يقبط اليود المشع، حوالي ٧٠٪ ــ ٨٠٪ من سرطانات الدرقية، الجريبي، والحليمي الجريبي المختلط، والجريبي. و يستعمل اليود المشع بعد إزالة الدرقية، إما لإجراء تفريسة لكشف المرض المتبقي persistent disease ، وإما في معالجة النقيلات الموضعية والبعيدة.

وسرطان الدرقية اللامتمايز هو أكثر ورم درقي عدواني. و يعتقد أن هذه الأورام تنشأ من النسيج الظهاري الجريبي follicular epithelium . وتتكون في بعض الحالات من خلايا صغيرة تشبه الليمفاويات (سرطان الخلية الصغيرة)، بينما توجد في حالات أخرى خلايا عملاقة (سرطان الخلية العملاقة). إن معظم سرطانات الدرقية ذات الخلايا الصغيرة هي في الحقيقة غرن ليمفي lymphosarcoma في الغدة الدرقية[١١٨] . ونسبة سرطانات الدرقية اللامتمايزة في انخفاض مستمر، وتشكل في الوقت الحاضر ٣٪ من سرطانات الدرقية. و يبدو أن كثيراً منها يحدث عند المصابين بدراقات أو عقيدات، و يظهر ككتلة سريعة التضخم، يرافقها ألم في الرقبة، و بحة في الصوت، وعسر في البلع، مع كتلة كبيرة ثابتة عند الفحص البدني[٣٦،١١٢،١٢١] . وكل من إصابة العقد الليمفاوية الموضعية، والغزو المحلي، والنقيلات الدموية إلى الرئتين والعظم، شائعة (حوالي ٦٠٪). وقبط هذه الأورام لليود المشع أمر شاذ، وكذلك استجابتها إلى المعالجة بهورمون الدرقية.

وهناك خباثات درقية أخرى ليست شائعة، وهي ليمفوم الدرقية، وسرطانات

خليـــة هيرتـــل، والمسخـوم الخبيث malignant teratoma ، وسرطـــان الخلية الحرشفيـــة squamous cell carcinoma ، وأورام أخرى. وليمفومات الدرقية أورام نادرة نسبيـاً، فقد تم ذكر ٢٥٠ حالة منها تقريباً في المجلات العالمية [١٣٢]. وهي غالباً، ليمفوم لاهودجكنـي non Hodgkin ، وتحدث في أغلب الأحيان، عند السيدات اللاتي أصبن بالتهاب هاشيموتو الدرقي [٧٩]. وهذه الآفات حساسة للمعالجة بالأشعة الخارجية. و يعالج معظم المرضى مبدئياً، بالاستئصال الجراحي، لأن التشخيص ليس معروفاً، أو لأن اختصاصي الخلويات لا يستطيع وضع التشخيص الصحيح، حيث يصعب التشخيص أحياناً حتى بعد مراجعة دقيقة لعينات الفحص النسيجي. وتوثيق تشخيص الغرن الليمفي lymphosarcoma داخل العقد الليمفاوية الموضعية أسهل كثيراً، لذلك يجب استئصالها كي تساعد في التشخيص. وتتراوح نسبة البقاء بعد ٥ أعوام، لدى مرضى الليمفوم الدرقي بين ٧٥٪ و ٨٥٪ إذا كان المرض محدوداً داخل الغدة الدرقية، و بين ٣٥٪ و ٤٠٪ عند المصابين بالمرض في الرقبة خارج الدرقية، و ٥٪ عند اولئك المصابين بمرض نقيلي، والنسبة الكلية هي ٥٠٪[١٩،٧٩،١٣٢].

و يبدو أن سرطان خلية هيرتل ينشأ من الخلايا الجريبية، و يعتبر عموماً أكثر عدوانية من سرطاني الدرقية الحليمي والجريبي [١٤٣]. وتوحي بعض الدراسات أن له مساراً سريرياً مماثلا [١٤٦]. وتمتد هذه الأورام بالغزو المحلي، أو تحدث نقيلات منتشرة. و يتطلب التفريق بين أورام هيرتل الحميدة والخبيثة، وجود غزو وعائي أو محفظي [٦٩،٧٦،١٤٤]. وسرطان خلية هيرتل أكثر شيوعاً لدى الاشخاص في سن متقدمة، حيث يصابون بأورام هيرتل الكبيرة [٧٦،١٤٤]. وتستجيب حوالي ٥٪ من سرطانات هيرتل إلى المعالجة باليود المشع [١٣].

والمسخومات الأولية primary teratomas في الغدة الدرقية، أورام مشتقة من الطبقات الجنينية الثلاث [٩٢]. وهذه الأورام حميدة عند الأطفال، وخبيثة عند البالغين على الدوام تقريباً. والمسخومات الدرقية الخبيثة سريعة النمو، غازية، وتحتوي عند قطعها على نسيج شبه متين، وشبه عصبي في مظهره، مع مواقع نزف ونخر necrosis. ويمكن أن نشاهد بالميكروسكوب، نسيجاً غير مكتمل النضج من الطبقات الجنينية الثلاث، مثل النسيج العضلي، والغضروفي، والظهاري العصبي neuroepithelium. ويموت كل مرضى

المسخومات الخبيثة خلال سنة واحدة تقريباً بالرغم من كل وسائل المعالجة. وتقدم الاشعة، والمعالجة الكيماوية بعد الاستئصال الجراحي تلطيفاً مؤقتاً temporary palliation.

وسرطان الخلية الحرشفي sqamous cell cacinoma نادر جداً في الدرقية. وسماته النسيجية شبيهة بسرطان الخلية الحرشفية في أي مكان آخر من الجسم [٦٨،٨١]. و يسلك هذا الورم مثل سلوك سرطانات الدرقية اللاامتمايزة، فهو شديد الخباثة، و يستمر عدد قليل من الباقين على قيد الحياة مدة طويلة. والمعالجة باستئصال الدرقية، و بالأشعة، و بالأدوية الكيماوية ملطفة palliative عادة.

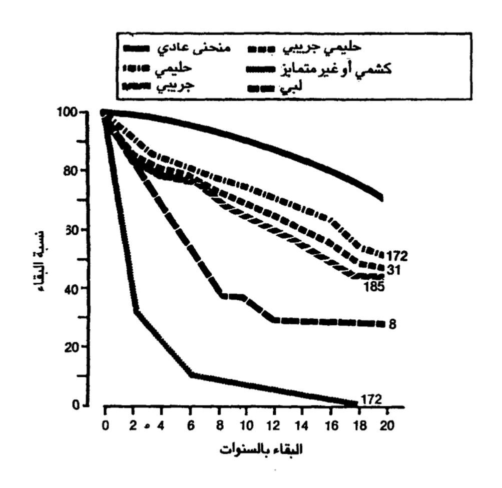
وتشمل الأورام الدرقية الخبيثة الأخرى، والنادرة جداً، مزيجاً أو جمعاً من سرطانات حليمية، أو جريبية مع سرطانات لامتمايزة، أو حرشفية الخلية (ادينواكانثوما adenoacanthoma) [٤٦،١٦٥]، والغرن الليفي fibrosarcoma [٢٦]، والبلازماسيتوما plasmacytoma [١١٠]، والغرن السرطانوي carcinosarcoma، وأوراماً تتكون من مزيج من سرطان لبي وسرطان جريبي [٢٧]. وكل هذه الأورام شديد الخباثة، ويجب معالجتها مثل سرطانات الدرقية اللاامتمايزة (ولمناقشة سرطان الدرقية اللبي راجع الباب الرابع). كما يمكن أن تنتقل أورام خبيثة غير درقية إلى الغدة الدرقية. وأكثر هذه الأورام هي سرطانات الثدي والكلية والرئة.

العوامل المؤثرة في البقاء FACTORS INFLUENCING SURVIVAL

تؤثر عوامل عديدة في تكهن prognosis مرضى سرطان الدرقية المتمايز: ـــ النوع النسيجي للورم ومرحلة المرض وحجم الورم، وسن المريض وجنسه. و يبدو أيضاً أن مدى الجراحة، واستعمال اليود المشع والهورمون الدرقي من منشأ خارجي، تؤثر في نسب البقاء. وأهمية عوامل التكهن هذه موثقة أفضل توثيق بالنسبة لسرطان الدرقية الحليمي، وربما تنطبق أيضاً على سرطان الدرقية الجريبي بالمثل.

التكوين النسيجي HISTOLOGY

إن لدى مرضى سرطان الدرقية الحليمي، بمن فيهم أولئك المرضى بسرطان حليمي جريبي مختلط، أحسن تكهن مستقبلي، إذ يمكن أن تغزو السرطانات الحليمية الصغيرة، وتنتقل إلى العقد الموضعية، ولكن مسارها حميد دائماً تقريباً. والتكهن المستقبلي لمرضى



الشكل ٣ ـ ٨

بقاء المرضى المصابين بسرطان الدرقية المتمايز واللبي واللامتمايز. منحنى المواطنين العاديين مشتقاً من مختصر جداول الحياة. تشير الأرقام الى أعداد المرضى.

(From Buckwater,J.A., and Thomas, C.G.: Ann. surg.179:565,1972)

سرطان الدرقية الجريبي اسوأ نوعاً ما، بالرغم من أنه يماثل نظيره لدى الحليمي، عندما يقارن المرضى من ناحية العمر، والجنس، والمرحلة ووقت التشخيص [٥٣]. أما مرضى سرطان الدرقية اللبي، فتكهنهم المستقبلي أشد سوءاً، حيث يموت ٥٠٪ منهم خلال ٥ سنوات. ويموت مرضى السرطان اللامتمايز عادة خلال ٦ أشهر (الشكل ٣ ــ ٨) [١٨، ١٢١، ١٤٢]. وهكذا يختلف التكهن المستقبلي لمرضى أورام الدرقية كثيراً، بالاعتماد على نوع الورم المذكور.

وتوحي أبحاث حديثة من السويد واليابان أن تحليل الحمض النووي الديوكسي

ريبوزي (ح ن د DNA) الذي تحتو يه سرطانات الدرقية، ربما ساعد على التنبؤ في عدوانية ورم درقي معين[166،99،43] ؛ إذ يبدو أن لدى مرضى سرطانات الدرقية الذين يمتلكون نمطاً متوازناً من الصبغيات euploid pattern (ثنائي أو رباعي صبغيات diploid or tetraploid)، تكهناً مستقبلياً جيداً، وهذه الأورام غير خطيرة، وليست عدوانية. أما الأورام ذات المظهر النسيجي المتماثل، والتي يمتلك ح ن د DNA فيها، نمطاً غير متوازن الصبغيات aneuploid)، فانها عدوانية، ومميتة في الغالب. وفي الحقيقة كان لدى كل المرضى الثلاثة عشر الذين توفوا بسرطان الدرقية الحليمي، في مستشفى كارولينسكا في ستوكهولم، ح ن د DNA ذو نمط غير متوازن الصبغيات، بينما عاش كل من كان لديهم نمط متوازن الصبغيات مدة عشرة أعوام على الأقل. و يتضح من ذلك أهمية إجراء الدراسات الأخرى.

مرحلة الورم
STAGE OF TUMOUR

إن مرحلة السرطان الدرقي عند التشخيص مهمة أيضاً في التنبؤ في البقاء، وفي اختيار المعالجة المناسبة. ويجب وضع المراحل للمرضى حسب طريقة دي جروت DeGroot [52] :

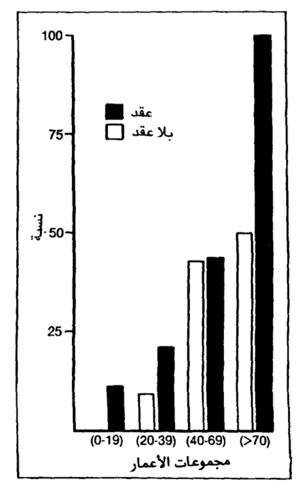
مرحلة ١ : سرطان درقي محدد بالغدة الدرقية
مرحلة ٢ : سرطان درقي يشمل العقد الليمفاو ية الموضعية
مرحلة ٣ : سرطان درقي يغزو الأنسجة المحاذية
مرحلة ٤ : سرطان درقي مع نقيلات بعيدة، عادة في الرئة أو العظم

ولدى مرضى سرطانات الدرقية المتمايزة والمحدودة بالغدة الدرقية، تكهن مستقبلي جيد للغاية. وهو جيد خصوصاً عندما تكون الأورام مجهرية أو مستترة، أي أقل من ١٫٥ سم حجماً [89]. وتعتبر الأورام الحليمية المستترة هذه موجودات عرضية incidental finding، و يتم أنسب علاج لها باستئصال الفص الدرقي. وكلما كبر الورم داخل الدرقية أصبح التكهن المستقبلي أسوأ نسبياً [22، 67، 104]. وتحدث الأجسام الرملية psammoma bodies في الأورام بنسبة ٦٠٪ ــ ٧٠٪ من السرطانات الحليمية، وليس لها أي أهمية تكهنية [85]. ولسرطانات الدرقية المتعددة البؤرات والمستترة، التي تحدث بكثرة عند مرضى سرطان

الدرقية الحليمي ، أهمية أيضاً ، توحي بتكهن أسوأ بقليل .

أما ما تم نشرة عن إصابة العقد الليمفاو ية فجاء متباينا :

١ ــ ليس لها تأثير على بقاء المريض [٧٨،١٠٣]
٢ ــ أنها مفيدة [٢١]
٣ ــ أنها ضارة [٨٤]



الشكل ٣ ـ ٩

مقارنة الوفاة من كل الأسباب عند المرضى المصابين وغير المصابين بمرض نقيلي في العقد الليمفاو ية من سرطان الدرقية المتمايز.

(From Harwood, J., Clark,O.H., and Dunphy,J.E.:Am. J. Surg 136: 107, 1978)

و يبدو هذا مفاجئاً لأن إصابة العقد الليمفاو ية في كل الأورام الأخرى تقريباً ، توحي بتكهن أسوأ. و يوجد لدى ٨٠٪ من الاطفال المصابين بسرطان درقي ، نقيلات مجسوسة

سريرياً، في العقد الليمفاوية، ومع هذا، فتكهنهم المستقبلي ممتاز[٨٢]. وتوجد عند البالغين نقيلات عقدية محسوسة سريرياً، عند ١٠٪ إلى ٢٠٪ من الأشخاص فقط[٨٢]. ويشير كادي Cady وزملاؤه[٢١] إلى أن العقد المصابة بالنقيلات مفيدة. ووجد مازافيري Mazzaferri ويونغ Young[١٠٣] أن وجود عقد إيجابية يؤثر على رجعة الورم بشكل سيء، وبالذات عند الأشخاص الذين تجاوزوا ٤٠ سنة، ولكن ذلك لا يؤثر على نسبة البقاء. أما دراساتي ودراسات باحثين آخرين، فإنها تؤكد أن وجود نقيلات عقدية، ينبيء عن تكهن مستقبلي أسوأ[٨٤]. ويبدو أن هذا التضارب ناتج عن تأثير السن المبكرة المفيد الذي يفوق التأثير السيء الذي يرافق النقيلات العقدية. وتشير دراستنا إلى أن الورم النقيلي في العقد الليمفاوية ذو تأثير سيء في أي سن؛ أي إذا كان عمر المريض ٢٠ أو ٤٠ أو ٦٠، فان التكهن المستقبلي أفضل بدون نقيلات عقدية (الشكل ٣ ــ ٩). ويجب التأكيد أيضاً على أن المرضى بوجود إصابة في العقد الليمفاوية أو بعدمها، لا يمثلون مجموعتين منفصلتين بوضوح، لأن ٧٥٪ من المرضى بدون عقد ليمفاوية محسوسة سريرياً، لديهم نقيلات عقدية عندما تجرى لهم عملية تسليخ رقبة وقائي prophylactic neck dissection (الجدول ٣ ــ ٤)[١١٣]. وهكذا فإن النقيلات العقدية

الجدول ٣ ـ ٤

نسبة النقيلات العقدية المستترة occult nodal metastases

المؤلفون	عقد موجبة بالمائة (المجموع)	عقد سالبة بالمائة (سلبية سريريا)
فرازيل وفوتي (٦٥) Frazell and Foote	٦١٫٢	—
مايسنر Meissner*	—	٦٥
توليفسون ودي كوسي* Tollefsen and DeCosse	٨٢	٤٦
نوتشي، ونوتشي، وموراكامي (١١٣) Noguchi, Noguchi, and Mourakami	٩٠	٨٢

* يوجد كلا هذين المرجعين في:
Wilson, S.M., and Block, G.E.,: Arch. Surg. 102:258-291, 1971

تمثل ورماً درقياً، أكثر امتداداً، يرفع نسبة الرجعة[١٠٣]، و يؤثر عكسياً على التكهن المستقبلي[٨٤]. ومع هذا يبقى التكهن ذو الأمد الطويل جيداً[٢١،٨٤،١٠٣].

ويمثل غزو الأنسجة المجاورة بما فيها الرغامى (القصبة الهوائية) والعضلات، ورماً أكثر عدوانية، يكفل تكهناً مستقبلياً أسوأ لمرضى كل من سرطاني الدرقية الحليمي والجريبي[١٠٣،١٠٤،١٦١]. و يرافق الأورام الغازية هذه، شلل الحبل الصوتي، ونمو سريع، وألم في الرقبة. والأعراض الناتجة عن اورام الدرقية الخبيثة، ليست شائعة، ولكن وجودها يشير إلى ورم أكثر عدوانية، وأسوأ تكهناً. وفي بعض الأحيان، يكون لدى مرضى سرطان الدرقية، نقيلات بعيدة، أغلبها في الرئتين والعظم. ومع أن المصابين بنقيلات جريبية صغرية microfollicular metastases في الرئة يستمرون بصحة جيدة و بصورة مدهشة، فان المصابين بنقيلات كبرية macrometastases ونقيلات عظمية يتأثرون بشكل أسوأ[١٠١،١٠٣،١٠٤].

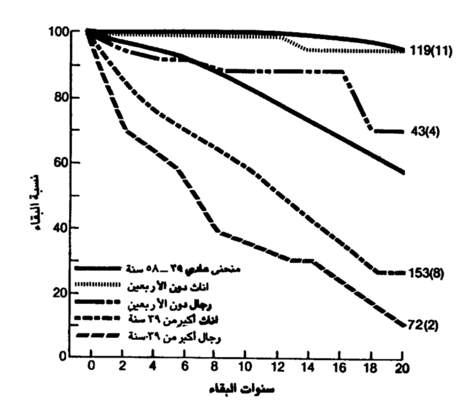
عمر المريض وجنسه AGE AND SEX OF PATIENT

إن عمر مريض سرطان الدرقية وجنسه عاملان مهمان يؤثران في البقاء. وقد تم توثيق ذلك على أحسن وجه بالنسبة لمرضى سرطانات الدرقية الحليمية، والحليمية الجريبية المختلطة. فتكهن الاشخاص المصابين بسرطان الدرقية الحليمي بين ٧ ــ ٤٠ سنة، أفضل منه عند الاشخاص في سن أكبر والمصابين بالورم نفسه[٣٦،١٠٤]. وقد لاحظ سلون Sloan[١٣٤] أن نمط النمو والانتشار لا ينسجم مع الفحص النسيجي، بل ينسجم مع عمر المريض. كما أن التكهن عند النساء أفضل منه عند الرجال (الشكل ٣ ــ ١٠)[٢١،٢٢،١٠٤،١٣٨]. ومتوسط عمر الأشخاص المصابين بسرطان الدرقية الجريبي عموماً أكبر من متوسط عمر الأشخاص المصابين بسرطان الدرقية الحليمي بعشر سنوات إلى ١٥ سنة؛ وقد تفسر هذه الحقيقة لماذا تورد معظم الدراسات تكهناً أسوأ للأشخاص المصابين بسرطان الدرقية الجريبي.

المعالجة TREATMENT

تشمل العمليات الجراحية على العقيدات الدرقية الآتي:

١. استئصال الكتلة lumpectomy (إزالة العقيدة)



الشكل ٣ ـ ١٠

منحنيات البقاء للرجال والنساء أقل من عمر ٤٠ سنة وفوقه. تشير الأرقام إلى عدد المرضى.
(From Buckwater, J.A., and Thomas, C.G.Ann. Surg.176:565,1972)

٢. استئصال الدرقية الجزئي **partial thyroidectomy**

(إزالة العقيدة مع بعض النسيج الدرقي المحاذي)

٣. استئصال الدرقية دون الكامل **subtotal thyroidectomy**

(إزالة أكثر من ٥٠٪ من جانبي الغدة الدرقية)

٤. استئصال الفص **lobectomy** أو استئصال درقي نصفي **hemithyroidectomy**

(إزالة كل الدرقية من جهة واحدة مع البرزخ)

٥. استئصال درقي شبه كامل **near total thyroidectomy**

(استئصال فص كامل من جهة مع ترك أقل من ١٠٪ من الجزء الجانبي الخلفي من الجهة الأخرى)

٦. استئصال الدرقية الكامل **total thyroidectomy**

(إزالة الغدة الدرقية بكاملها بما فيها البرزخ من خارج المحفظة **extracapsular**)

واستئصال الفص هو العملية المفضلة لكل الآفات التي تحتمل وجود السرطان. أما استئصال الكتلة أو استئصال الدرقية الجزئي فهما عمليتان مقبولتان للآفات الصغيرة في البرزخ أو للافات «الساخنة» على تفريسة درقية، التي تتضاءل خطورة السرطان فيها. وعلى العموم، يجب بذل كل جهد لإزالة الورم الدرقي كاملاً. أما إذا كان ذلك غير ممكن، بدون الاضرار بالدريقيات parathyroids أو بعصبي الحنجرة الراجعين recurrent laryngeal nerves، بسبب الحجم أو الموقع أو الالتصاق بالانسجة المجاورة، فعندها يجب أن يكون الاستئصال دون الكامل، مع ضرورة اجتثاث ablation النسيج المتبقي بمعالجته باليود المشع.

التحضير قبل العملية PREOPERATIVE PREPARATION

يشمل تحضير المريض لإجراء عملية على الدرقية:

١. التأكد من أن المريض سوي الدرقية
٢. فحص الأوتار الصوتية إذا وجد أثر عملية سابقة في الرقبة، أو إذا كان هناك أي تغير في الصوت
٣. التأكد من أن المريض في أفضل وضع صحي، بالنسبة إلى الجهاز القلبي الوعائي، والجهاز التنفسي وغيرهما
٤. بحث دواعي الجراحة إضافة إلى طرق المعالجة الأخرى مع المريض، وإخباره عن مخاطر استئصال الدرقية، مثل شلل الأوتار الصوتية، و بحة أو فقدان الصوت، أو قصور الدريقية (وتحتاج معالجة يومية بالكالسيوم وفيتامين د)، أو الإنتان، أو النزف، أو تكون جدرة keloid.

وهذه المضاعفات ليست كثيرة (أقل من ٢٪) إذا قام بالعملية جراح متمرس[٣٣، ١٤٣]. وتجرى عمليات الدرقية على المرضى الحوامل في أثناء الأثلوث الثاني.

رقعة الاستئصال الدرقي EXTENT OF THYROIDECTOMY

يتفق كل المعالجين السريريين تقريباً، على أن أقل عملية تجرى لعقيدة تحتمل وجود السرطان، هي استئصال الفص مع برزخ الدرقية. و يوصى باستئصال البرزخ مع الثلث الأمامي من كل فص، إذا كانت العقيدة في البرزخ. وتنتهي العملية إذا كان

تشخيص الآفة بالمقطع المجمد frozen section جيداً، أما إذا كان خبيثاً، فيجب استئصال المزيد من النسيج الدرقي.

ويدعو العديد من المؤلفين إلى استئصال فص الدرقية إذا اقتصرت سرطانات الدرقية المتمايزة على فص واحد. وذكروا أن الجراحة الأكثر امتداداً لا تؤثر على البقاء، ولكنها ترفع نسبة المضاعفات بالتأكيد[٤٨، ٥٩، ١٥٥]. وقد ذكر نقص الأملاح المعدنية في العظم التي تقاس بواسطة امتصاص الفوتون المنفرد single photon absorptiometry، بعد استئصال الدرقية الكامل، الذي ربما تسبب عن نقصان تركيز الكالسيتونين[١٠٥]. ونسبة المضاعفات أقل عندما يستأصل فص درقي واحد بدون أدنى شك، لأن عصب حنجرة راجعاً واحداً، وغدتين دريقيتين معرضة للخطر فقط[٦٢]، إذ يجب ألا يحدث قصور دريقي مطلقاً عند مرضى عولجوا باستئصال فص درقي، لأن هناك غدتين دريقيتين لم تمسا في الجهة التي لم تتعرض للجراحة.

ومع ذلك يوصي معظم المؤلفين الذين يدعون إلى إجراء استئصال فص درقي لمرضى سرطانات الدرقية المتمايزة، بإجراء عملية أكثر امتداداً، مثل استئصال الدرقية الكامل أو شبه الكامل، عندما يشمل السرطان السريري كلا فصي الدرقية[٤٨، ٥٩، ١٥٥]. فليس غريباً إذن، أن يذكر المؤلفون ذاتهم نسبة مضاعفات مرتفعة في المرضى الذين عولجوا باستئصال الدرقية الكامل. وربما كانت الجراحة في هؤلاء المرضى أكثر صعوبة، لأن الورم أكبر امتداداً. ورغم ذلك يذكر هؤلاء المؤلفون أن نسبة البقاء عند المرضى المعالجين باستئصال درقي كامل، هي نفسها لدى المرضى المعالجين باستئصال فص درقي. وبما أننا نتوقع تكهناً أسوأ عند المصابين بسرطان ذي امتداد أكبر، فإنه يبدو أن استئصال الدرقية الكامل يحسن نسبة البقاء عند هؤلاء المرضى.

ولاستئصال الدرقية الكامل بعض الأفضليات على العمليات الأقل امتداداً، ويجب ألا تجرى إذا كانت ستسبب نسبة عالية من المضاعفات؛ إذ إن المرضى الذين يعالجون بعمليات أقل يستمرون بصحة جيدة *. ويمكن إجراء استئصال درقي شبه كامل مع ترك محفظة الدرقية الجانبية الخلفية على جهة واحدة، للمحافظة على إمداد الدم للغدد الدريقية،

* انظر المراجع ٧، ٣٣، ٤٨، ٥٩، ١٠٥، ١٥٥.

و يتم اجتثاث بقية النسيج الدرقي باليود المشع فيما بعد. و يذكر المعالجون الذين يدعون إلى استئصال فص درقي لسرطان الدرقية، أن نسبة عالية وغير مقبولة من القصور الدرقي تحدث بعد إجراء استئصال درقي كامل [٤٨، ٥٩، ١٥٥]. وذكر توليفسون Tollifson [١٤٥]، وكرايل Crile [٤٨]، وفرار Farrar ووانيبو Wanebo [١٥٥]، وزملاؤهم أن نسبة حدوث قصور الدريقية تتراوح بين ٢٤٪ و ٣٠٪. وتبين هذه النسبة أن استئصال الدرقية الكامل، يصاحبه بشكل واضح، نسبة عالية من المضاعفات. ويجب عدم إجراء استئصال الدرقية الكامل عندما تكون نسبة المضاعفات بهذا الارتفاع. ومن ناحية أخرى ذكر جراحون كثيرون أن استئصال الدرقية الكامل يمكن إجراؤه بنسبة منخفضة من قصور الدريقية (أقل من ٣٪) [٦، ٣٣، ١١٦، ١٤٣]. وقد حدث قصور الدريقية في هذه الحالات، أكثر ما يمكن، عند المصابين بسرطانات الدرقية ذات الامتداد الكبير، والذين لم يكفهم استئصال الدرقية الكامل فقط، بل كانوا بحاجة إلى تسليخ الرقبة المتصل أيضاً [٣٣، ١٤٣]. لذلك فإن الطريقة التي تستعمل في إجراء استئصال الدرقية الكامل مهمة، إذ يجب تشريح الغدد الدرقية من الغدة الدرقية بلطافة على سويقة وعائية vascular pedicle كافية [٦، ٣٣، ١٤٣] (الباب التاسع). وتشمل الأسباب التي تستدعي إجراء استئصال درقي كامل، أو شبه كامل للمصابين بسرطانات درقية أكبر من ١٫٥ سم حجماً، الآتي:

١. حدوث السرطان بالجانبين عند ٣٠٪ الى ٨٥٪ من هؤلاء المرضى، ووجود سرطان درقي مجهري في الفص المقابل، لدى أكثر من ٨٠٪ من مرضى سرطان الدرقية الحليمي على الأقل.
٢. حدوث سرطان درقي راجع في الفص المقابل من الغدة لدى ٤٫٧٪ — ٢٤٪ (ومعدل الرجعة حوالي ٧٪).
٣. وفاة نصف المرضى الذين يعانون من سرطان درقي راجع، بمرضهم.
٤. تدني نسبة الرجعة بعد استئصال الدرقية الكامل بالمقارنة مع عمليات الدرقية الأخرى لسرطان الدرقية.
٥. البقاء على قيد الحياة في بعض مجموعات المرضى بعد استئصال الدرقية الكامل لسرطان الدرقية الكبير سريرياً (أكبر من ١٫٥ سم)، أعلى من البقاء بعد العمليات الأخرى.
٦. وفاة ٤٠٪ — ٨٥٪ من الأشخاص الذين يموتون من سرطان الدرقية، نتيجة المرض

المركزي في الرقبة.

٧. إمكانية استعمال اليود المشع في تشخيص ومعالجة سرطان الدرقية الراجع، كما أنه مفيد في معالجة المرض المجهري بعد إزالة الغدة الدرقية كلها.

٨. إمكانية استعمال مستويات جلوبيولين الدرقية في تقصي المرض الراجع أو المتبقي؛ إذ يجب أن تكون مستوياته متدنية بعد استئصال الدرقية الكامل، إلا اذا كان هناك مرض متبق.

٩. قلة احتمال تحول سرطان الدرقية المتمايز جيداً إلى سرطان كشمي anaplastic.

١٠. إن المريض لا يثقل بأخذ هورمون الدرقية لكبت مستويات الموجهة الدرقية TSH، لأنه يجب أخذ هورمون الدرقية مدى الحياة، بغض النظر عن نوع العملية التي أجريت.

ومن أهم الاسباب لإجراء استئصال درقي كامل هو التمكن من استعمال اليود المشع في معالجة الورم المجهري المتبقي. إذ يجب، بعد العمليات الأقل امتداداً، إما إعادة الجراحة لإتمام استئصال الدرقية كاملا، أو اجتثاث ما تبقى من النسيج الدرقي باليود المشع. وتوحي دراسات عديدة بأن نسبتي الرجعة والبقاء لدى مرضى سرطان الدرقية المتمايز، أفضل عند الذين عولجوا باستئصال درقي كامل، أو باستئصال درقي كامل ثم باليود المشع [١٠١،١٠٣،١٠٤]. إلا أن اليود المشع ليس كثير الفعالية في معالجة مرضى السرطان الدرقي المتبقي الكبير، أو في معالجة المرض المجسوس سريرياً [١٥٩]. لهذا يجب أن يستأصل ما أمكن من السرطان الدرقي عند هؤلاء المرضى جراحياً، ثم يترك ما تبقى من سرطان مجهري ليتم اجتثاثه باليود المشع.

ويجب ألا يندفع الجراح لإجراء عمليات درقية أكثر امتدادا مما يعتبر مأموناً للمرضى، لأن التكهن لدى المصابين بسرطان درقي متمايز ممتاز. ورغم ذلك، يجب أن يستأصل الورم الظاهر كله، لأن دراسات عديدة بينت أن القطع في الورم الظاهر يزيد من احتمال رجعة المرض، و يقلل من نسبة البقاء [١٠٤]. وتتراوح نسبة الرجعة داخل الغدة الدرقية عند مرضى سرطان الدرقية المتمايز الذين عولجوا باستئصال درقي جزئي بين ٣٠٪ و ٥٠٪. وكذلك تنخفض نسبة البقاء الطويلة الأمد [١٠٤].

ويجب على الجراح، عند إجراء العملية الدرقية، أن يبدأ في جهة الرقبة ذات امتداد الورم الواسع. فإذا كان عصب الحنجرة الراجع والغدتان الدريقيتان محاطين بالورم، مما

يوجب استئصالها، فان الإبقاء على الجهة الجانبية الخلفية من محفظة الدرقية في الفص المقابل، يصبح ضرورياً لحماية الغدتين الدريقيتين وعصب الحنجرة الراجع هناك (استئصال درقي شبه كامل). و بعد ذلك يمكن اجتثاث النسيج الدرقي المتبقي باليود المشع.

و يبدو أن مرضى سرطان خلية هيرتل، والمسخوم الخبيث، والسرطان اللبي، والسرطان الدرقي اللامتمايز، يستفيدون من استئصال الدرقية الكامل أو شبه الكامل [٣٣]. أما أشكال المعالجة الأخرى مثل كبت الموجهة الدرقية TSH، أو اليود المشع، فهي ليست ناجعة في معالجة المصابين بمثل هذه الأورام ذات العدوانية الكبيرة [٣٢]. ولسوء الحظ، لا يمكن استئصال هذه الأورام العدوانية تماماً في أثناء العملية في العديد من المرضى. وهكذا يكون الهدف من الجراحة هو الحصول على عينة للفحص المجهري، مما يمكن وصف المعالجة الشعاعية فيما بعد [١٠٤]. و يفضل إزالة ما أمكن من المرض المركزي في الرقبة، إذا كان ذلك مستطاعاً، لأن السرطان في هذا المكان يؤدي إلى مشكلات تهدد الحياة [١٠٤].

تسليخ الرقبة NECK DISSECTION

إن لدى كثير من المصابين بسرطان درقي متمايز، وخصوصاً الأطفال، سرطاناً درقياً نقيلياً في العقد الليمفاوية الموضعية. وتحدث النقيلات العقيدية أكثر ما يمكن في سرطان الدرقية الحليمي، ولكنها تحدث أيضاً عند المصابين بسرطانات جريبية، ولبية، وسرطان خلية هيرتل، والسرطان اللامتمايز. وتوجد نقيلات عقدية مستترة لدى حوالي ٨٠٪ من البالغين والأطفال [١١٣].

ومن حسن الحظ، يصاب حوالي ١٠٪ فقط من المصابين بهذه النقيلات العقدية، غير الظاهرة سريرياً، برجعة ورمية، بالرغم من أن نسبة النقيلات المستترة عالية [٧، ٤٢]. و يبدو أن التأخير في إزالة العقد الليمفاوية حتى تصبح محسوسة، لا يؤثر في البقاء [٤٢، ١٠٤، ١٤٥]. وتتباين معالجة نقيلات العقد الليمفاوية المجسوسة سريرياً، التي يوصى بها لمرضى سرطان الدرقية؛ إذ تتراوح وجهات النظر بين بعض الجراحين الذين يوصون بإزالة العقد المتضخمة كل على حدة (كالتقاط الكرز «berry picking»)، والبعض الآخر الذين يوصون بإجراء تسليخ رقبة جذري radical neck dissection.

وفي هذه الأيام، يوصي معظم الجراحين بإجراء التسليخ جملة en block dissection (تسليخ رقبة معدل modified neck dissection) و يزيلون كل النسيج الدهني — الليفي بين طبقتي لفافة الرقبة cervical fascia العميقة، الأولى والثالثة، مع المحافظة على العصب الاضافي accessory nerve، والعضلة القصية الترقوية الخشائية sternocleidomastoid والوريد الوداجي الداخلي internal jugugar، إلا إذا كانت هذه الانسجة مغزوة بشكل مباشر من الورم. ولا يوجد ضرورة للتسليخ فوق اللامية suprahyoid، لأن النقيلات إلى العقد الليمفاوية بهذه المنطقة، تحدث عند ٠٫٥٪ إلى ١٪ من المرضى فقط [٦٥]. وليست عمليتا «التقاط الكرز»، وتسليخ الرقبة الجذري التقليدي، جديرتين، إذ ينتج عن عملية «التقاط الكرز» نسبة عالية من الرجعة. و بينت دراسات نوتشي Noguchi وزملائه [١١٣] أن أي شخص مصاب بسرطان درقي أكبر من ٣ مم، لديه سرطان في العقد الليمفاوية الدرقية الصغيرة أيضاً. لذلك يبدو من المعقول، إزالة النسيج الليمفاوي جملة لتقليل نسبة الرجعة [١١٣]. ونتائج تسليخ الرقبة الجذري المعدل، تماثل نتائج تسليخ الرقبة الجذري التقليدي، لذلك لا يوجد مبرر لإجراء تسليخ الرقبة الجذري التقليدي، الذي يعطي منظراً أبشع من الناحية الجمالية [٨].

وفي بعض الأحيان، يكون عصب الحنجرة الراجع، أو الغدد الدريقية محاطين بالورم تماماً. فإذا كان الوتران الصوتيان يعملان بصورة عادية، وجبت المحافظة على العصب، بتسليخ الورم بعيداً عنه. و يتحقق هذا على أحسن وجه، بإيجاد العصب أسفل الورم وفوق الترقوة مباشرة ومتابعته في مساره، أو بايجاد العصب أسفل الورم وفوقه أيضاً، في المكان الذي يدخل فيه عصب الحنجرة الراجع العضلة الحلقية الدرقية cricothyroid. ويمكن تسليخ الغدد الدريقية تماماً، من الورم المحيط بها، وتؤخذ عينة من إحداها للفحص المجهري؛ و يزرع النسيج الدريقي الباقي والمؤكد بالفحص النسيجي، في العضلة القصية الترقوية الخشائية sternocleidomastoid على شكل شرائح بسمك مم واحد.

وكثيراً ما تمتد العقد الليمفاوية التي تحتوي سرطاناً درقياً نقيلياً إلى المنصف العلوي superior mediastinum بمحاذاة الأخدود الرغامي المريئي tracheoesophgeal groove، وبمحاذاة الأوردة الوداجية jugular veins. ويمكن، في جميع الأحوال تقريباً، إزالة هذه العقد من أسفل الرقبة وأعلى المنصف، من خلال الجرح

في الرقبة. ولاحظ تشوك Chouke ، ووايتهيد Whitehead ، وباركر Parker [٢٩] في السابق، انقطاع الاتصال بين القنوات الليمفاوية في المنصف الأمامي أو الأعلى، وبين تلك في مستوى منصفي أوطأ من ذلك، لهذا يندر أن يلزم شق القص الوسطي median sternotomy ، ويكون ذلك عندما تصاب عقد لا يمكن إزالتها من خلال جرح الرقبة. ومن المستحسن عند إجراء تسليخ الرقبة المعدل، وضع علامات على حواف تسليخ العقد، لمعرفة الجهة التي يمتد فيها الورم إلى حافة التسليخ. وبعد إنهاء عملية التسليخ، يوضع مصرف drain من نوع جاكسون برات Jackson-Pratt أو هيموفاك Hemovac ، في الجرح.

المضاعفات COMPLICATIONS

تقع الغدة الدرقية تحت الجلد، إلا أنها تحاذي عدة أنسجة مهمة، مثل عصبي الحنجرة الراجعين، والغدد الدريقية، وعصبي الحنجرة الخارجيين، وأوعية عديدة، والرغامى (القصبة الهوائية)، والمريء. ويمكن تفادي المضاعفات بالكشف الجيد exposure good، في مجال ليس فيه نزف. ويجب رؤية عصبي الحنجرة الراجعين، إما في أسفل الرقبة، أو قبل دخولهما العضلة الحلقية الدرقية cricothyroid مباشرة. ويسير بصورة خاصة، على سطح هذين العصبين، وعاءان دمويان صغيران (أوعية عصبية vasa nervosum). وينتج عن إيذاء عصب الحنجرة الراجع شلل في الوتر الصوتي، وبحة في الصوت. ويسبب إيذاؤهما في الجانبين صريراً stridor، لأن كلا الوترين الصوتيين تتخذ موقعاً وسطياً. ويجب في أثناء الجراحة على الدرقية قص قطع صغيرة من الأنسجة إلى أن يشاهد العصب الراجع.

ويمكن مفاداة قصور الدريقية بالتشريح الدقيق، مع ربطِ الفروع النهائية الصغيرة لشريان ووريد الدرقية السفليين، على محفظة الدرقية، وبدء التشريح من الأمام نسبياً في الجهة الجانبية من الغدة الدرقية، ثم تزاح محفظة الدرقية مع الغدد الدريقية إلى الناحية الخلفية الجانبية من الغدة الدرقية. وفي بعض الأحيان، تقع الغدد الدريقية في الناحية الأمامية من الغدة الدرقية. وهذا الوضع يشكل صعوبة فنية أكبر، لأن إمداد الدم لهذه الغدد، يأتي بأكمله تقريباً، من الغدة الدرقية. وتوجب هذه الحالات، الاحتفاظ بجزء من الغدة الدرقية، لئلا تتأذى الغدد الدريقية. وإذا لم يكن بالمستطاع تشريح غدة دريقية من الغدة الدرقية تماماً، على سويقة دموية حيوية viable vascular pedicle، أو إذا تلفت

أوعيتها الدموية، يجب عند ذلك نزعها وعمل خزعة منها للتأكد من أنها دريقية، ثم زرعها في العضلة القصية الترقوية الخشائية، في الجهة المقابلة من الرقبة، حيث يكون الورم أقل انتشاراً.

يتفرع عصب الحنجرة الأعلى superior laryngeal nerve إلى عصب حنجرة خارجي external laryngeal، وهو عصب حركي يزود العضلة الحلقية الدرقية، وإلى عصب حنجرة داخلي internal laryngeal، وهو عصب حسي للبلعوم. (و يدعى عصب الحنجرة الخارجي أيضاً، عصب النغمة العالية، أو عصب إميليتا جالاكورسي «Curci Amelita Galla».) و يسبب إيذاء عصب الحنجرة الخارجي، عدم القدرة على غناء النغمات العالية، أو على رفع الصوت. وهذا العصب صغير جداً، و يسير عادة (٨٥٪) على سطح العضلة الحلقية الدرقية (الباب التاسع). وعند ٩٥٪ من المرضى، يسير عصب الحنجرة الخارجي مع أوعية الدرقية العليا، قبل أن ينحني إلى أعلى ليزود الحنجرة. وأفضل طريقة لمفاداة هذا العصب هي بالابتعاد جانبيا عن لفافة fascia العضلة الحلقية الدرقية، و بربط أوعية القطب العلوي، كل على حدة على الغدة الدرقية، وليس عالياً في الرقبة.

إن إنتانات الجروح wound infections، نادرة بصورة مميزة بعد عمليات الدرقية. ومع ذلك يجب تأجيل الجراحة، لمريض أصيب مؤخراً بالتهاب الحلق، للمحافظة على نسبة إنتان منخفضة. ويمكن أن يحدث لدى المريض، تجمع دموي hematoma في الجرح، بحيث يحتاج إلى التفريغ، إذا سببت لامعاوضة تنفسية respiratory decompensation. لذلك فان المراقبة الدقيقة مهمة جداً بعد عمليات الدرقية. وتَكَوُّن الجُدرة keloid إحدى المضاعفات الأخرى. و يكثر حدوثها لدى مرضى البشرة الداكنة، ولدى الصغار، وخصوصاً لدى المرضى الذين سبق أن تكونت عندهم جدرات. إن رقة التعامل مع الأنسجة، وتجنب الشد على الجرح، يساعدان في منع هذه المضاعفة. أما إذا ابتدأ تكون الجدرة، فإن استعمال كريم هيدروكورتيزون ١٪، أو مستحضرات الكورتيزون الأخرى تساعد على منع هذه المشكلة جزئياً عند معظم المرضى، وكلياً عند البعض منهم، و بعد تكون الجدرة، تستعمل حقن الستيرو يدات، وهي فعالة في تحسين الحالة أحياناً.

المعالجة بعد العملية POST OPERATIVE MANAGEMENT

بعد انتهاء العملية مباشرة، يوضع ضماد معقم ضاغط على الرقبة. و يوضع المريض

في وضع فاولر Fowler position (برفع الرأس والكتفين ١٥ ــ ٢٠ درجة)، للإقلال من الضغط الوريدي في الرقبة. وتشجع السيدات على لبس الصديرية لإنقاص الشد على الجرح الملتئم. ويجب عدم تشجيع المريض على السعال لأن هذا يزيد فرصة النزف. ويجب التنبه إلى وجود تجمع دم في الرقبة، عندما يشكو المرضى من عسر التنفس في الفترة حول العملية حتى يثبت العكس. و يوجد صرير stridor، مع صعوبة تنفس، عند المرضى الذين يصابون بايذاء العصبين الراجعين، أو بوذمة في الوترين الصوتيين، مما يدعو إلى اعادة التنبيب reintubation.

ويجب تقييم مستويات الكالسيوم والفوسفور في المصل، للمرضى الذين أجري لهم استئصال درقي كامل، أو شبه كامل، أو دون الكامل. و ينقص مستوى الكالسيوم ١ مغم، بعد أية عملية. و يشير إلى القصور الدريقي، انخفاض الكالسيوم إلى مستويات متدنية مع ارتفاع مستوى الفوسفور. وتحدث ظواهر قصور الكلس الدموي السريري، مثل المذل (تشوش الحس paresthesias)، والخدر، وعلامتي تشفوستك Chvosteck، وتروسو Trousseau الايجابيتين، خلال ٢٤ إلى ٤٨ ساعة عموماً. وإذا انخفض مستوى الكالسيوم المصلي كثيراً، أي إلى ما دون ٧ مغم / ١٠٠ مل، مساء يوم العملية، وجب إعطاء الكالسيوم عن طريق الفم على شكل Titralac، أو Os-Cal 500، أو كربونات الكالسيوم (الباب الثامن). و يكون قصور الدريقية مؤقتاً، إذا أمكن الاحتفاظ بمستوى الكلس العادي في المصل، باعطاء الكالسيوم عن طريق الفم. ويجب الشروع باعطاء الكالسيوم، وفيتامين (د) في الوريد، إذا نشأ قصور كلس دموي شديد، مع زيادة في مستويات الفوسفور المصلية. وعند إعطاء الكالسيوم في الوريد، يجب أن يكون ذلك بحذر و بطء، لأن خروجه من الوريد يسبب نخراً موضعياً واسعاً في الأنسجة.

المعالجة بكبت الموجهة الدرقية TSH suppressive therapy

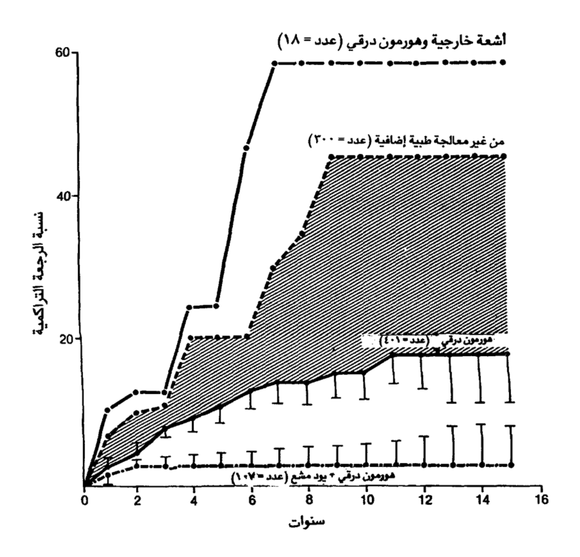
يجب عملياً، على كل المرضى الذين كان لديهم سرطان درقي، أن يتناولوا هورمون الدرقية [٣٤]. وهذا ضروري بشكل واضح لمنع قصور الدرقية عند المرضى الذين أجري لهم استئصال درقي كامل، أو شبه كامل. وليس معروفاً، إذا كان من الضروري لكبت الموجهة الدرقية، أن يعطى هورمون الدرقية بجرعات أكبر من جرعات المعاوضة الفسيولوجية بقليل، ليتسنى كبت نمو الورم الدرقي، أو أن يعطى هورمون درقي كاف ليبقى المريض

سوي الدرقية. ومع ذلك، هناك معلومات سريرية، وأبحاث تؤيد استعمال هورمون الـدرقية من قبـل مرضى السرطـان الدرقي. فلقد تم وصف بعض المرضـى الذين ضمرت، أو اختفت أورامهـم الدرقية المتمايزة، أو آفاتهم النقيلية، عندما عولجوا بهورمون الدرقية*. وحقيقة، فقد نمت بعض أورام الدرقية الصامتة (بدون أعراض asymptomatic) ، أو أصبـح لها أعـراض، في الوقت الذي أوقف خلالها الهورمون الدرقي لإجراء تفريسة يود مشع، أو لمعالجة المريض به. فإيقاف تناول هورمون الدرقية حتى ترتفع مستويات الموجهة الدرقية. هو أيضاً، أفضل طريقة لزيادة قبط اليود المشع، من أورام الـدرقية المتـمايزة[٤٧]. كما أن زيادة مستويات الموجهة الدرقية، ترفع مستوى جلوبيولين الدرقية في المصل، لدى المرضى الذين أجري لهم استئصال درقي كامل. وتحدث هذه الزيادة، حتى إذا لم يقبط النسيج الدرقي اليود المشع[١٢٣]. وتوحي هذه المعلومـات بقـوة، أنّ عدّة سرطانات درقية تمتلك مستقبلات فعالة بيولوجياً للموجهة الدرقية، ويبدو أن نسبة الرجعة، ونسبة البقاء أفضل بكثير لدى المرضى الذين تلقوا هورمون الدرقية كما هو موضح في الشكلين ٣ ـ ١١ و٣ ـ ١٢ على التوالي[١٠٤، ١٣٩]. وعلى أية حال، فمن الممكن أن تقلل هذه الدراسات من فوائد المعالجة بهورمون الدرقية، لأن المصابين بأورام كبيرة، والذين أُجريت لهم استئصالات درقية واسعة، ربما كانوا مشمـولين بالمجموعة التي تلقت هورمون الدرقية. ولا تؤيد كل الدراسات استعمال المعالجة بكبت الموجهة الدرقية عند المرضى، خصوصاً أولئك الذين عولجوا باستئصال الفص، أو بعمليات أقل من ذلك. من هنا ستكون أهمية الدراسات المستقبلية.

ولقـد بيّنت تجارب أنبوبية in vitro عديدة، أن لدى عدة أورام درقية متمايزة، مستقبلات فعالة للموجهة الدرقية، حيث ترتبط الموجهة المشعة باليود، مع مستقبلات الموجهة الدرقية[٣٢، ٤٠]، وهذا الارتباط ذو ألفة عالية وسريعة وخاصة، وتحبطه الموجهة الدرقية غير الموسومة unlabeled TSH [٤٠]. وبالمقابل، تفتقد معظم سرطانات الدرقية اللبية، وسرطانات الدرقية اللامتمايزة، والأورام غير الدرقية، مستقبلات الموجهة الدرقية[١].

* انظر المراجع ٤٦، ٤٧، ٥٥، ١٤١.

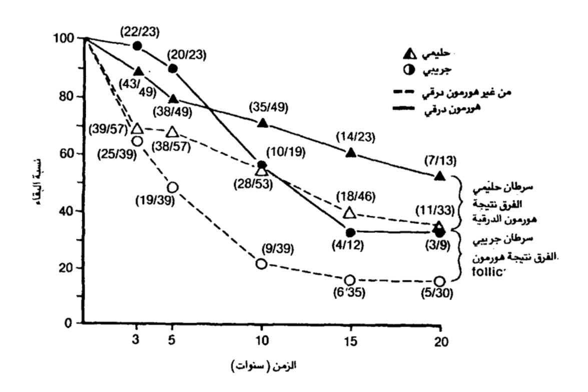
وتحفز الموجهة الدرقية أيضاً، نشاط سيكليز الادينيلات adenylate cyclase، في أورام الدرقية، وهذا يدلل على استجابة وظيفية، أو حيوية [٣٢]. وزيادة نشاط سيكليز الادينيلات، أو زيادة تكوين أحادي فوسفات الادينوزين الحلقي cyclic AMP، في عدة



الشكل ٣ ـ ١١

نسبة الرجعة المتراكمة لسرطان الدرقية الحليمي لدى مرضى توبعوا مدة سنة أو أكثر، مفصلين بالنسبة إلى المعالجة الطبيعية المستعملة بعد الجراحة. تمثل المنطقة المظللة الفرق الناتج عن المعالجة بهورمون الدرقية.

(From Mazzaferri, E.L., et al.:Medicine[Baltimore] 56: 171, 1977, The Williams and Williams and Wilkins Co.)



الشكل ٣ ـ ١٢

البقاء الكلي لمرضى مصابين بسرطان الدرقية الحليمي (١٠٦)، والجريبي (٦٢)، الذين عولجوا بهورمون الدرقية أو لم يعالجوا (١٩٣١ ـ ١٩٦٣).

(From Clark, O.H.: World J. Surg. 5: 39, 1981)

أورام درقية، وليس فيها جميعاً، أكبر من زيادتها في النسيج الدرقي العادي المجاور، الذي استؤصل من المريض نفسه [٤٠]. وقد تبين أيضاً أن بعض سرطانات الدرقية المتمايزة، تحتوي على مستقبلات الاستروجين، و/أو الأندروجين [٤١، ١١٧]. وقد تفسر الملاحظة الأخيرة، تأثير العمر والجنس على سلوك أورام الدرقية المتمايزة [١٠٤].

ومن المهم أن تتحدد كمية ت ٤ T4 الصحيحة، التي يجب أن يتناولها المريض بعد استئصال الدرقية؛ وهي الجرعة التي تكبت الموجهة الدرقية، ولا تسبب السمية الدرقية. وكان يعالج المرضى في السابق، بجرعات متزايدة من هورمون الدرقية حتى يبدي المريض أعراض وعلامات فرط درقي؛ ثم تخفض جرعة الهورمون الدرقي: من المنشأ الخارجي، قليلا. وعندما استعملت هذه الطريقة، في احتساب المعالجة، تراوحت جرعة تيروكسين ي L thyroxine اليومية بين ٤٠٠ و ٦٠٠ ميكروغم يومياً [٢٥]. وهناك قلة من المعالجين السريريين يستعملون هذه الطريقة الآن، لأن معظم هؤلاء المرضى أصبحوا انسمامين

درقياً، وكانت خطورة لانظمية (اضطراب نظم) القلب cardiac arrhythmias، مرتفعة عندهم. وكل ما يلزم، لتقييم الجرعة الضرورية التي تكبت الموجهة الدرقية، عند معظم المرضى، وفي الوقت نفسه تبقيهم أسوياء الدرقية، هو قياس مستويات الموجهة الدرقية، ومستويات ت ٤ في المصل. إلا أنه إذا قيست مستويات الموجهة الدرقية بواسطة المقايسة الشعاعية المناعية، فإنه من الصعب أن نميز بين مستوى الموجهة الدرقية العادي ومستواها المكبوت. لهذا غالباً ما تعطى جرعات من التيروكسين، أكبر مما يلزم لكبت الموجهة الدرقية. ولقد وجد إدموندز Edmonds، وتومسون Thompson، وهيز Hayes [٥٦] عندما استعملوا مستويات الموجهة الدرقية ـــ كمؤشر على كبتها ـــ أن الجرعة اللازمة من التيروكسين، ٣٠٠ ميكروغم. واختبار محررة التيروترو بين TRH test، أكثر حساسية في احتساب جرعة التيروكسين المعاوضة، والمناسبة. وهذه الطريقة مأمونة ومفيدة في تحديد أدنى جرعة من التيروكسين، التي يمكن استعمالها لكبت استجابة الموجهة الدرقية TSH إلى محررة التيروترو بين TRH. و يعتمد هذا الاختبار على الدراسات السابقة، التي أوضحت اختفاء تدفق الموجهة الدرقية الإفرازي، المتباين على مدار اليوم circadian، إذا كانت جرعة هورمون الدرقية المعاوضة مرتفعة إلى الدرجة التي تكبت بها الموجهة الدرقية [٨٨]. و بذلك، تم استعمال أدنى جرعة من التيروكسين، التي تكبت استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروترو بين. وهي بالنسبة إلى معظم الاشخاص، ٢٢٠ ميكروغم (بمدى ٢٠٠ ـــ ٢٥٠ ميكروغم) يومياً [٨٨،٩٤]. ومن الواضح أنه يجب ألا ندفع المرضى، الذين لديهم تاريخ مرض في القلب، نحو الفرط الدرقي، باعطائهم الكثير من هورمون الدرقية من منشأ خارجي. و بالمقابل يجب أن يأخذ مرضى سرطان الدرقية الراجع، تيروكسيناً يكفي لأن يكبت مستويات الموجهة الدرقية بصورة أكيدة.

و يوصي بعض الباحثين بإعطاء هورمون الدرقية، إلى المرضى الذين عولجوا باستئصال درقي جزئي، بكمية تكفي لكبت قبط اليود المشع من قبل النسيج الدرقي المتبقي. وهذه الطريقة، مع ذلك، أقل إقناعاً من استعمال اختبار محررة التيروترو بين، لأن قبط اليود المشع، واستجابة الموجهة الدرقية، لا يتناسقان في الأورام الدرقية بصورة جيدة [٩٣،٩٤]. وقد ذكر لامبيرج Lamberg وزملاؤه [٩٤]، أن قبط اليود بقي موجوداً في الرقبة، عند ٩ من ٣٥ مريضاً (٢٦٪)، بالرغم من كبت استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروترو بين.

المعالجة باليود المشع RADIOACTIVE IODINE THERAPY

يبدو أن المرضى الذين يستفيدون من المعالجة باليود المشع، هم الذين أصيبوا بسرطان درقي متمايز أكبر من ٥ر١ سم [١٠١،١٠٣،١٥٣]. و يقبط المرضى الصغار في السن، اليود المشع أكثر من المرضى فوق الأربعين، في حين أن الفعالية العلاجية عند الأخيرين، أكثر وضوحاً، لأن سرطانات الدرقية عندهم أكثر عدوانية [١٤٧، ١٥٣]. ويجب استئصال أو اجتثاث النسيج الدرقي العادي أولا، حتى يتمكن الورم من قبط اليود المشع ليصبح فعالا، لأن شراهة النسيج الدرقي العادي لليود المشع أعلى من شراهة سرطانات الدرقية له بمائة مرة.

وأفضل وقت لإجراء تفريسة اليود المشع، هو بعد ثلاثة أشهر من إجراء العملية. وهناك سببان لتأخير العلاج حتى ذلك الوقت، أولا: إنه يسمح للجرح أن يشفى تماماً من عملية الرقبة، حيث تختفي وذمة العملية operative edema، وإقفار الأنسجة tissue ischemia، و بذلك يتمكن اليود المشع من الوصول إلى الورم بصورة أفضل؛ ثانياً: إن تأخير المعالجة باليود المشع تطمئن المريض بأن حالته ليست خطيرة، وربما تكون أكثر أهمية من الأولى، لأن أي شخص عندما يقال له إن لديه سرطانا، يصاب بصدمة عاطفية مؤذية. ويجب معالجة المرضى بالهورمون الدرقي بعد استئصال الدرقية الكامل، وإلا فسيشكون من أعراض قصور درقي خلال ستة أسابيع. وهذه الأعراض تقلق المريض لأنه لا يستطيع فصلها عن أعراض السرطان الراجع.

لهذا السبب أعطي هورموناً معاوضاً (ت٣، ليوتيرونين الصوديوم [سيتوميل cytomel] والجرعة الكلية هي عادة ٧٥ أو ١٠٠ ميكروغم يومياً، تعطى في جرعات ٢٥ إلى ٥٠ ميكروغم)، ولمدة ثلاثة أشهر، للمرضى الذين أنوي إجراء تفريسة لهم، أو معالجتهم باليود المشع. وإذا كان المريض في حالة جيدة، يوقف السيتوميل حوالي اسبوعين، و بعدها يعطى المريض جرعة تفريس scanning dose (ميليكوري واحد تقريباً) من يود ١٣١، أو إذا كان لدى المريض ورم متبق، فإنه يعطى جرعة علاجية therapeutic dose، وهي حوالي ٣٠ أو ١٠٠ ميليكوري. وجرعة اليود المشع الدنيا (٣٠ ميليكوري) فعالة، وهي أكبر جرعة يمكن إعطاؤها إلى شخص خارج المستشفى، لأن المرضى الذين يأخذون جرعات أكبر يجب أن يكونوا داخل المستشفى. و يفضل إعطاء سيتوميل أو ت٣ على تيروكسين ي

(ت ٤)، لأن حياة ت٣ النصفية T3 half life تعادل يوماً واحداً تقريباً، بينما تعادل حياة ت٤ النصفية اسبوعاً واحداً تقريباً. لهذا يمكن أن نكون واثقين من أن مستويات الموجهة الدرقية المصلية مرتفعة بالفعل بعد أسبوعين من إيقاف ت٣[٨٦]. ومع ذلك يفضل بعض اختصاصيي الطب النووي فترة أطول دون تناول هورمون الدرقية، قبل إجراء الإختبار أو المعالجة باليود المشع، لأن هناك دلائل توحي بأن كلا من مستوى الموجهة الدرقية، ومدة ارتفاعها، يؤثران على كمية اليود المشع الذي يقبطه الورم[٧٨،١٢٤]. وقياس مستويات ت٤ مفيد أيضاً، عند المرضى الذين يتناولون ت٣ بعد استئصال الدرقية الكامل، لأن المصل يجب ألا يحتوي ت٤ إذا كان استئصال الدرقية تاماً. ومن المفيد أيضاً منع المريض من أخذ اليود بتاتاً، في المستحضرات الطبية، لحين إجراء تفريسة يود مشع للدرقية[٧٨]. كما يطلب من المريض أن يتجنب الملح الميودن والاسماك بأنواعها.

وللمعالجة باليود المشع قيمة خاصة في علاج النقيلات المجهرية أو المستترة لدى مرضى السرطان الدرقي الحليمي والجريبي *. كما يساعد اليود المشع أيضاً في السيطرة على النقيلات الرئوية الصغرية العقيدية micronodular pulmonary metastases، بالرغم من التقارير عن التهاب الرئة الشعاعي radiation pneumonitis عند المصابين بمرض نقيلي كبير في الرئة[١٢٩]. و يفيد اليود المشع أيضاً في معالجة النقيلات في العقد الليمفاوية غير المجسوسة في الرقبة[١٠٣، ١٠٤]. وذكر فارما Varma وزملاؤه[١٥٣] أنه لا يوجد فرق بين نسبتي البقاء، عند المرضى دون الاربعين من العمر، الذين عولجوا بالجراحة وحدها، أو بالجراحة واليود المشع معاً. إلا أن نسبة البقاء كانت أعلى بوضوح، عند المرضى الأكبر سنا، في المجموعة التي عولجت بالجراحة واليود المشع معاً. وكانت نسبة البقاء أكثر بصورة بارزة، عند المرضى الذين كان قبط اليود المشع لديهم معدوماً في الرقبة، بعد المعالجة السابقة[١٥٣].

وكثيراً ما يخفف اليود المشع ألم العظام لدى المصابين بنقيلات عظمية، ولكنه لا يشفيهم[١٥٩]. و يندر القضاء على نقيلات الرقبة المجسوسة، إذا تم ذلك أبداً، بواسطة اليود المشع[١٥٩]؛ إذ يجب أن تستأصل هذه الآفات، ثم يعالج المرضى بعدها باليود المشع. ولسوء الحظ، ينتمي المرضى فوق الأربعين من العمر، المصابون بنقيلات عظمية، وهم ذوو الانذار أو التكهن السيء، إلى المجموعة التي تستجيب إلى اليود المشع أقل ما يمكن[٨٣].

* انظر المراجع ١٠١، ١٠٣، ١٠٤، ١٤٤، ١٤٧، ١٥٣.

و يعطى المريض حوالي ٢ر٠ مغم تيروكسين الصوديوم يومياً ، إذا لم يكن هناك قبط يود مشع في الرقبة ، أو في أي مكان آخر في الجسم ، بعد المعالجة باليود المشع . و يفضل تيروكسين ي على ت٣ ، أو على الدرقية المجففة ، في المعالجة بكبت الموجهة الدرقية ، لأن حياته النصفية أطول ، وعليه يكون كبت الموجهة الدرقية أكثر بقاء [١٥١] . وليس هناك ضرورة لإعطاء الهورمونين ، لأن ت ٤ يتحول خارج الدرقية إلى ت٣ . كما أن احتمال حدوث لانظمية قلبية cardiac arrhythmias بسبب ت ٤ أقل من احتمال حدوثها بسبب ت٣ . وكذلك إن ت ٤ ثابت أكثر من الدرقية المجففة ، وعليه تكون الجرعة أكثر دقة . ويجب أن يشمل فحص المتابعة الروتيني فحصاً سريرياً جيداً وصورة صدر شعاعية وصوراً شعاعية أو تفريسات للعظام في أماكن ظهور الأعراض ، لأن حوالي ٢٠٪ إلى ٤٠٪ من سرطانات الدرقية المتمايزة ، لا تقبط اليود المشع .

المعالجة بالأشعة الخارجية EXTERNAL RADIATION THERAPY

من النادر أن تستعمل الأشعة الخارجية كثيراً في معالجة مرضى سرطان الدرقية المتمايز . إلا أنها مفيدة في معالجة مرضى سرطانات الدرقية المتمايزة التي لا يمكن استئصالها ، ولا تقبط اليود المشع ، وفي معالجة مرضى سرطان الدرقية اللبي الذي لا يمكن استئصاله أيضا ، وفي معالجة مرضى الليمفوم الدرقي ، وسرطان الدرقية اللامتمايز [١٠٣ ، ١٠٤ ، ١٤٣ ، ١٤٧] . وسرطانات الدرقية مقاومة للأشعة radioresistant نسبياً ، وتحتاج إلى جرعة علاجية تزيد على ٥٠٠٠ راد للقضاء على الأورام المجسوسة ، إضافة إلى ٥٠٠ إلى ١٠٠٠ راد كتقوية boost للورم المتبقي المجسوس [١٤٧] . أما الجرعة اللازمة لاجتثاث المرض المجهري ، فهي أقل من ذلك بقليل [١٣١] . وليمفومات الدرقية ، بالمقابل حساسة للأشعة بدرجة كبيرة ، و يوصى في علاجها بالمجال السطحي mantle field بدون تشعيع المنصف mediastinum [٧٩ ، ١٧٤] .

وتختلف الطريقة المستعملة باتساع المرض وحجمه . وتعطى الحزمة الشعاعية العلاجية الخارجية external beam therapy بواسطة أشعة إكس ذات المليون فولت (ميجا فولت) ، أو أشعة جاما الكوبالتية (^{60}Co) ، أو الكترونات مرتفعة الطاقة . واستشارة اختصاصي الأشعة العلاجية المتمرس في معالجة هذه الأورام مهم جداً ، لأن مضاعفات خطيرة ، مثل نخر النخاع الشوكي ، والوفاة قد حدثت بالفعل [١٣٠] .

وذكر سيمسون Simpson [130] استعمال جرعات عالية جداً من الأشعة الخارجية العلاجية (التجزئة العالية hyperfractionation باعطاء ١٠٠ راد أربع مرات يومياً يفصل بينها ثلاث ساعات، حتى يتم إعطاء ٣٦٠٠ راد)، التي أعطيت إلى ١٤ مريضاً بسرطان درقي لامتمايز كبير. وقد حدث ضمور تام لدى ستة من هؤلاء المرضى الأربعة عشر، وضمور جزئي لدى سبعة آخرين. وبقي على قيد الحياة من مرضى الضمور التام، خمسة أشخاص لمدة ٥ إلى ٢٠ عاماً. ولسوء الحظ توفي اثنان بسبب نخر النخاع الشوكي، وثالث من التهاب الرئة.

ولقد تمت الدعوة مؤخراً إلى استعمال جمع من العلاج الشعاعي قبل وبعد العملية، والجراحة، والعلاج الكيماوي [157]. ولم يمت أحد من مرض في الرقبة عندما استعمل هذا الجمع في معالجة ١٩ مريضاً، وكانت التأثيرات الجانبية (التهاب الغشاء المخاطي) محتملة بشكل جيد عادة. وكان معدل فترة بقاء المصابين بمرض متقدم سبعة اشهر، وللمصابين بمرض أقل انتشاراً ١٢ شهراً. كما كان هناك عدد من الباقين على قيد الحياة لمدة طويلة [157]. ويبدو أنه من الواجب إجراء استئصال جراحي كامل للمصابين بسرطانات درقية لامتمايزة أو كشمية anaplastic، إذا كان ذلك ممكناً من ناحية فنية.

العلاج الكيماوي CHEMOTHERAPY

إن بعض مرضى سرطان الدرقية، وخصوصاً أولئك المصابين بسرطان الدرقية اللامتمايز أو الكشمي، لا يمكن شفاؤهم بالجراحة أو المعالجة بالأشعة على حد سواء. ويستدعى العلاج الكيماوي لهؤلاء المرضى، وللمصابين بسرطانات درقية متمايزة لا يمكن استئصالها، ولا تستجيب إلى المعالجة بالأشعة أيضاً، ولبعض مرضى الليمفومات الدرقية. ولقد تمت تجربة عدد من أدوية العلاج الكيماوي للمصابين بهذه الأورام. وأكثر هذه الأدوية استعمالا هي doxorubicin hydrochloride (adriamycin)، و 5-fluorouracil، و methotrexate، و actinomycin، و cyclophosphamide، [71].

وقد تم ذكر فعالية adriamycin، و bleomycin، و actinomycin D، في بعض مرضى سرطان الدرقية [136]. وكانت أوسع ال خبرات في استعمال adriamycin. فقد استعمل جوتليب Gottlieb وهيل Hill [70] adriamycin (٧٥ مغم/م^2 كجرعة واحدة، أو مقسمة في زرقات على ثلاثة أيام متتالية، تعاد بعد فترة ثلاثة أسابيع) في ٣٠ مصاباً

بسرطان درقي نقيلي متقدم، وحرن refractory، وحدثت استجابة جزئية عند ١١ مريضاً منهم (٣٧٪). واستفاد مرضى النقيلات الرئوية أكثر من مرضى النقيلات العظمية، وكانت فترة البقاء عند الذين استجابت أورامهم للعلاج الكيماوي أطول [٧٠]. وقد نشر بونادونا وزملاؤه Bonadonna et al [١٢] نسبة استجابة مماثلة (١٥ من ٤٣ مريضاً أو ٣٥٪). ولقد شملت التأثيرات السمية كبت النخاع الشوكي (مع فاقة الخلايا البيضاء، وفاقة الصفائح الدموية)، والغثيان، والاستفراغ، والاسهال، والتهاب الفم، والسمية القلبية cardiotoxicity. ونسبة حدوث الاعتلال القلبي cardiomyopathy الناشيء عن adriamycin هي ١٫٧٪ إلى ٦٫٨٪، وتعتمد على الجرعة الكلية بدرجة عالية [١٢٢]. وإذا حدث هبوط قلب سريري، فلسوء الحظ لا يعكسه إيقاف الادرياميسين. وقد حدث هبوط القلب في بعض الحالات، بعد أن تم إيقاف الأدرياميسين [٢].

وقد سبب bleomycin أيضاً (٤٥ إلى ٩٠ مغم أسبوعياً لكل جرعة، ولجرعة كلية تساوي ٣٠٠ مغم) تحسناً جزئياً عند بعض مرضى سرطان الدرقية الذي لا يمكن استئصاله. كما نتج عن الجمع بين الأدرياميسين (٦٠ مغم / م٢ بالوريد)، وسلفات فينكريستين vincristine SO4 (٢ مغم بالوريد)، والبليومايسين (٣٠ مغم بالعضل بعد ٤ ـــ ٦ ساعات)، استجابة مفيدة بعض الشيء عند ٩ من ١٤ مريضاً [١٣٦].

وسمات أورام الدرقية THYROID TUMOUR MARKERS

إن مستويات جلوبيولين الدرقية (ج د) المصلية مرتفعة عند كثيرين من المصابين بسرطان درقي حليمي أو جريبي على حد سواء، ثم تعود إلى المستويات العادية، بعد نجاح استئصال الورم [٢٩]. ويجب أن تكون مستويات ج د المصلية في أدنى المدى العادي، أو غير قابلة للقياس بعد استئصال الدرقية الكامل، إلا إذا كان هناك مرض متبق. ويجب الاشتباه بوجود ورم متبق ونام، إذا ارتفع مستوى ج د المصلي تدريجياً [٩٦،١١٤]. و يكون حجم سرطان الدرقية المتبقي صغيراً في العادة، إذا كان مستوى ج د المصلي منخفضاً.

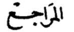
إن الموجهة الدرقية TSH أفضل منبه استفزازي لرفع مستويات ج د المصلية [١٤،٤٤،١١٤،١٤٨]، والوقت الأمثل لقياسه، عندما يكون المريض قاصراً درقياً (أي بعد أسبوعين من إيقاف ت٣ ليتسنى إجراء تفريسة يود مشع). وتحفز الموجهة الدرقية إطلاق ج د عند بعض مرضى سرطان الدرقية المتمايز، حتى عندما يفشل النسيج الدرقي

في قبـط اليود المشع، [١٢٣] . لهذا من المفيد جداً، دراسة مستويات ج د في المصل لدى الذين اصيبـوا بسرطان درقي متمايز، فلا تكون هناك ضرورة لاجراء تفريسة يود مشع، إذا بقيت مستويات ج د منخفضة، ولم يكن هناك دلائل سريرية أو شعاعية على رجعة المرض. ولا تحدث، عند بعض المرضى (١٠٪ ــ ١٥٪)، زيادة في مستويات ج د في المصل، بالرغم من وجود ورم درقي راجع. لذلك، فإن قياس مستويات ج د المصلية، وإجراء تفريسة يود مشع، يكمل بعضهما بعضاً في تشخيص الورم الراجع.

ملخص SUMMARY

إن معظم العقيدات الدرقية حميدة، وأفضل وسيلة تميز هذه العقيدات عن أورام الدرقية الخبيثة هي، خزعة الرشف الخلوي (aspiration biopsy cytology (ABC. و يساعد في التنبؤ بتكهن prognosis مرضى سرطان الدرقية، نوع السرطان النسيجي، ومرحلة الورم عند التشخيص، وعمر المريض وجنسه. وتكهن معظم مرضى سرطانات الدرقية ممتاز. و يبدو أن اتساع رقعة الجراحة، والعلاج باليود المشع، وكبت الموجهة الدرقية TSH، تؤثر في نسبتي الرجعة والبقاء لدى مرضى سرطان الدرقية المتمايز، الأكبر من ١ر٥ سم حجما. واستئصال الدرقية الكامل أو شبه الكامل، لمرضى سرطان الدرقية، هو أفضل علاج جراحي، إذا أمكن إجراء العملية بنسبة مضاعفة كلية أقل من ٣٪. كما أن نتائج استئصال الفص الدرقي البعيدة المدى، ممتازة أيضاً، مما يجعله مقبولا كعلاج بديل. إلا أن استئصال الكتلة lumpectomy، لأي آفة درقية، تحتمل أن تكون سرطاناً، ليست مقبولة، إلا إذا وجدت في البرزخ.

والعلاج باليود المشع، بعد استئصال الدرقية الكامل، أو شبه الكامل، للمرضى الذين تقبط أورامهم اليود المشع، يقلل نسبة الرجعة، ويحسن البقاء أيضاً. و يوصى به لمرضى السرطانات الدرقية الأكبر من ١ر٥سم. و يستعمل العلاج بالأشعة الخارجية لمرضى الليمفوم الدرقي، وسرطان الدرقية اللامتمايز، وسرطاني الدرقية المتمايز واللبي إذا لم يكن استئصالهما ممكناً. ويجب فعلياً معالجة كل المرضى بهورمون درقي كاف، لتبقى مستويات الموجهة الدرقية المصلية في أدنى المدى العادي. كما يستخدم جلوبيولين الدرقية (ج د) كواسم marker جيد للورم.



REFERENCES

1. Abe, Y., et al.: Thyrotropin (TSH) receptors and adenylate cyclase activity in human thyroid tumors: absence of high affinity receptor and loss of TSH responsiveness in undifferentiated thyroid carcinoma, J. Clin. Endocrinol. Metab. 52:23, 1981.
2. Abelmann, W.H.: Doxorubicin cardiomyopathy, Hosp. Pract. 17:17, 1982.
3. Aldinger, K.A., et al.: Anaplastic carcinoma of the thyroid, Cancer 41:2267, 1978.
4. Allo, M., and Thompson, N.W.: Rationale for the operative management of substernal goiters, Surgery 94:969, 1983.
5. Altemeier, W.A.: Acute pyogenic thyroiditis, Arch. Surg. 61:76, 1950.
6. Attie, J.N., et al.: Feasibility of total thyroidectomy in the treatment of thyroid carcinoma, Am. J. Surg. 138:555, 1979.
7. Block, M.D.: Management of carcinoma of the thyroid, Ann. Surg. 185:133, 1977.
8. Block, M.A., Miller, J.M., and Horn, R.C., Jr.: Thyroid carcinoma with general lymph node metastasis: effectiveness of total thyroidectomy and node dissection, Am. J. Surg. 12:458, 1971.
9. Block, M.A., et al.: Familial medullary carcinoma of the thyroid, Ann. Surg. 166:403, 1967.
10. Boehme, E.J., et al.: An evaluation of needle biopsy of the thyroid gland, Surg. Gynecol. Obstet. 119:831, 1964.
11. Boey, J., et al.: Fine-needle aspiration versus drill-needle biopsy of thyroid nodules: a controlled clinical trial, Surgery 91:611, 1982.
12. Bonadonna, G.: Adriamycin (NSC 132127) studies at the Instituto Nazionale Tumori, Milan, Cancer Chemother. Rep. 6:231, 1975.
13. Bondeson, L., et al.: Oxyphil tumors of the thyroid, Ann. Surg. 194:677, 1981.
14. Botsch, H., et al.: Long term follow-up using serial serum thyroglobulin determinations in patients with differentiated thyroid carcinoma, Cancer 52:1856, 1983.
15. Bruns, P.: Über die Kropfbehandlung mittelst Schilddrüsenfütterung, Beitr. z Chirurg. 12:847, 1884.
16. Bruns, P.: Beobachtungen und Untersuchungen über die Schilddrusen behandlung des Kropfes, Beitr. z Klin. Chir. 16:521, 1896.
17. Buckwalter, J.A., and Layton, J.M.: Malignant teratoma in the thyroid gland of an adult, Ann. Surg. 139:218, 1954.
18. Buckwalter, J.A., and Thomas, O.G.: Selection of surgical treatment for well-differentiated thyroid carcinoma, Ann. Surg. 176:565, 1972.
19. Burke, J.S., Butler, J.J., and Fuller, L.M.: Malignant lymphoma of the thyroid, Cancer 39:1587, 1977.
20. Burn, J.I.: Biopsy: In Taylor, S., editor: Recent advances in surgery, No. 8, Edinburgh, 1973, Churchill Livingstone Inc., pp. 426.
21. Cady, B., et al.: Changing clinical pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma, Ann. Surg. 184:541, 1976.
22. Cady, B., et al.: Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer, Cancer 43:810, 1979.
23. Cady, B., et al.: The effect of thyroid hormone administration upon survival in patients with differentiated thyroid carcinoma, Surgery 94:978, 1983.
24. Carroll, R.E., et al.: Thyroid cancer: cohort analysis of increasing incidence in New York state 1941-1962, J. Natl. Cancer Inst. 33:277, 1964.
25. Catz, B., et al.: Treatment of cancer of the thyroid postoperatively with suppressive thyroid medication, radioactive iodine, and thyroid-stimulating hormone, Cancer 12:371, 1959.
26. Chesky, V.E., Hellwig, C.A., and Welch, J.W.: Fibrosarcoma of the thyroid gland, Surg. Gynecol. Obstet. 111:767, 1960.
27. Chong, G.C., et al.: Medullary carcinoma of the thyroid gland, Cancer 35:695, 1975.
28. Chopra, D., et al.: Riedel's struma associated with subacute thyroiditis, hypothyroidism, and hypoparathyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 46:869, 1978.
29. Chouke, K.S., Whitehead, R.W., and Parker, A.E.: Is there a closed lymphatic system connecting thyroid and thymus glands? Surg. Gynecol. Obstet. 54:865, 1932.
30. Clark, O.H.: Thyroid nodules and thyroid cancer: surgical aspects, West. J. Med. 133:1, 1980.
31. Clark, O.H.: Needle aspiration of thyroid cysts: commentary. In Hamburger, J.I., and Miller, J.M., editors: Controversies in clinical thyroidology, New York, 1981, Springer-Verlag Inc., pp. 218.
32. Clark, O.H.: TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer, World J. Surg. 5:39, 1981.
33. Clark, O.H.: Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer, Ann. Surg. 196:361, 1982.
34. Clark O.H.: Invited commentary, World J. Surg. 8:69, 1984.
35. Clark, O.H.: Thyroiditis. In Cameron, J.L., editor: Current surgical therapy 1984-1985, St. Louis, 1984, The C.V. Mosby Co., p. 317.
36. Clark, O.H., and Demling, R.: Management of thyroid nodules in the elderly, Am. J. Surg. 132:615, 1976.
37. Clark, O.H., Greenspan, F.S., and Dunphy, J.E.: Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer: indications for operation, Am. J. Surg. 140:65, 1980.

38. Clark, O.H., et al.: Evaluation of solitary cold thyroid nodules by echography and thermography, Am. J. Surg. 130:206, 1975.
39. Clark, O.H., et al.: Diagnosis and treatment of thyroid, parathyroid and thyroglossal duct cysts, J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:983, 1979.
40. Clark, O.H., et al.: Characterization of the TSH receptor-adenylate cyclase system in neoplastic human thyroid tissue, J. Clin. Endocrinol. Metab. 57:140, 1983.
41. Clark, O.H., et al.: Estrogen and thyroid-stimulating hormone (TSH) receptors in neoplastic and non-neoplastic human thyroid tissue, J. Surg. Res. (In press).
42. Cline, R.E., and Singleton, W.W.: Long term results in the treatment of carcinoma of the thyroid, Am. J. Surg. 115:545, 1968.
43. Cohn, K.H., et al.: Prognostic value of nuclear DNA content in papillary thyroid carcinoma, World J. Surg. 8:474, 1984.
44. Colacchio, T.A., et al.: Radioiodine total body scan versus serum thyroglobulin levels in follow-up of patients with thyroid cancer, Surgery 91:42, 1982.
45. Constine, L.S., et al.: Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease, Cancer 53:878, 1984.
46. Crile, G., Jr.: The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth, Cancer 10:1119, 1957.
47. Crile, G., Jr.: Endocrine dependency of papillary carcinomas of the thyroid, JAMA 195:101, 1966.
48. Crile, G. Jr.: Total thyroidectomy and neck dissection should not be done routinely. In Varco, R.L., and Delaney, J.P., editors: Controversy in surgery, Philadelphia, 1976, W.B. Saunders Co., pp. 165.
49. Cuello, C., Correa, P., and Eisenberg, H.: Geographic pathology of thyroid carcinoma, Cancer 23:230, 1969.
50. Cutler, S.J., and Young, J.L., editors: Third national cancer survey incidence data, National Cancer Institute, Monograph No. 41, Washington, D.C., 1975, Department of Health, Education, and Welfare (NIH), pp. 775.
51. DeGroot, L.J.: Clinical features and management of radiation-associated thyroid carcinoma. In Kaplan, E.L., editor: Surgery of the thyroid and parathyroid glands, Edinburgh, 1983, Churchill Livingstone Inc., p. 40.
52. DeGroot, M.J., and Stanbury, J.B.: The thyroid and its diseases, ed. 4, New York, 1975, John Wiley & Sons, Inc., p. 666.
53. Donohue, J., et al.: Do the prognoses of papillary and follicular thyroid cancer differ? Am. J. Surg. 148:168, 1984.
54. Dorfman, S.G., et al.: Painless thyroiditis and transient hyperthyroidism without goiter, Ann. Intern. Med. 86:24, 1977.
55. Dunhill, T.P.: The surgery of the thyroid gland (the Lettsomian lectures), Trans. Med. Soc. Lond. 60:234, 1937.
56. Edmonds, C.J., Thompson, B.D., and Hayes, S.: Thyroid hormones during treatment of thyroid cancer. In Harland, W.A., and Orr, J.S., editors: Thyroid hormone metabolism, New York, 1975, Academic Press, pp. 409.
57. Einhorn, J., and Franzen, S.: Thin-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease, Acta. Radiol. 58:321, 1962.
58. Esselstyn, O.B., Jr., and Crile, G., Jr.: Needle aspiration and needle biopsy of the thyroid, World J. Surg. 2:321, 1978.
59. Farrar, W.B., Cooperman, M., and James, A.G.: Surgical management of papillary and follicular carcinoma of the thyroid, Ann. Surg. 192:701, 1980.
60. Favas, M.J., et al.: Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and-neck irradiation: evaluation of 1056 patients, N. Engl. J. Med. 294:1019, 1976.
61. Foster, R.S., Jr.: Thyroid irradiation and carcinogenesis: review with assessment of clinical implications, Am. J. Surg. 130:608, 1975.
62. Foster, R.S., Jr.: Morbidity and mortality after thyroidectomy, Surg. Gynecol. Obstet. 146:423, 1978.
63. Franssilla, K.O.: Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? Cancer 32:853, 1973.
64. Franssilla, K.O.: Invited commentary, World J. Surg. 5:12, 1981.
65. Frazell, E.L., and Foote, F.W., Jr.: Papillary thyroid carcinoma: pathologic findings in cases with and without clinical evidence of cervical node involvement, Cancer 8:1164, 1955.
66. Freier, D.T., et al.: Dilemmas in the early diagnosis and treatment of multiple endocrine adenomatosis, type II, Surgery 82:407, 1977.
67. Galvan, G.: Fine-needle biopsy of cold goiter nodules, Munch. Med. Wochenschr. 119:229, 1977.
68. Goldman, R.L.: Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland: report of a case and review of the literature, Am. Surg. 30:247, 1964.
69. Gosain, A.K., and Clark, O.H.: Hürthle cell neoplasms: malignant potential, Arch. Surg. 119:515, 1984.
70. Gottlieb, J., and Hill, C.: Chemotherapy of thyroid cancer with Adriamycin, N. Engl. J. Med. 290:193, 1974.
71. Gottlieb, J., et al.: Chemotherapy of thyroid cancer: an evaluation of experience in 37 patients, Cancer 30:848, 1972.
72. Green, W., et al.: Management of the thyroid nodule, JAMA 221:1265, 1972.
73. Greenspan, F.S.: Thyroid nodules and thyroid cancer, West. J. Med. 121:359, 1974.
74. Greenspan, F.S.: Radiation exposure and thyroid cancer, JAMA 237:2089, 1977.
75. Greer, M.A., and Astwood, E.B.: Treatment of simple goiter with thyroid, J. Clin. Endocrinol. Metab. 13:1312, 1953.
76. Gundry, S.R., et al.: Total thyroidectomy for Hürthle cell neoplasms of thyroid, Arch. Surg. 118:529, 1983.

77. Hales, M., et al.: Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary and follicular pattern: morphologic, immunohistochemical and clinical laboratory studies, Cancer 50(7):1352, 1982.
78. Hamburger, J.I.: Serum TSH levels in therapy of thyroid carcinoma, J. Nucl. Med. 21:492, 1980.
79. Hamburger, J.I., Miller, J.M., and Kini, S.R.: Lymphoma of the thyroid, Ann. Intern. Med. 99:685, 1983.
80. Harada, T., et al.: Bleomycin treatment for cancer of the thyroid, Am. J. Surg. 122:53, 1971.
81. Harada, T., et al.: Squamous cell carcinoma of the thyroid gland: transition from adenocarcinoma, J. Surg. Oncol. 19:36, 1982.
82. Harness, J.K., Thompson, N.W., and Nishiyama, R.H.: Childhood thyroid carcinoma, Arch. Surg. 102:278, 1971.
83. Harness, J.K., et al.: Differentiated thyroid carcinomas: treatment of distant metastases, Arch. Surg. 108:410, 1974.
84. Harwood, J., Clark, O.H., and Dunphy, J.E.: Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer, Am. J. Surg. 136:107, 1978.
85. Hazard, J.B.: Nomenclature of thyroid tumors. In Young, G.S., and Inman, D.R., editors: Thyroid neoplasia, London, 1968, Academic Press, pp. 3-27.
86. Hilts, S.V., et al.: Serial TSH determination after T_3 withdrawal or thyroidectomy in the therapy of thyroid carcinoma, J. Nucl. Med. 20:928, 1979.
87. Hirabayashi, R.N., and Lindsay, S.: Carcinoma of the thyroid gland: a statistical study of 390 patients, J. Clin. Endocrinol. Metab. 21:1956, 1961.
88. Hoffman, D.P., et al.: Response to thyrotropin releasing hormone: an objective criterion for the adequacy of thyrotropin suppression therapy, J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:892, 1977.
89. Hubert, J.P., et al.: Occult papillary carcinoma of the thyroid, Arch. Surg. 115:394, 1980.
90. Hutter, R.V.P., Frazell, E.L., and Foote, F.W., Jr.: Elective radical neck dissection: an assessment of its use in the management of papillary thyroid cancer, Cancer 20:87, 1970.
91. Jacobs, J.K., Aland, J.W., and Ballinger, J.F.: Total thyroidectomy, Ann. Surg. 197:542, 1983.
92. Kimler, S.C., and Muth, W.F.: Primary malignant teratoma of the thyroid: case report and literature review of cervical teratomas in adults, Cancer 42:311, 1978.
93. Koutras, D.A., et al: Different sensitivity of ^{131}I uptake and TRH test during thyroxine treatment of nontoxic goiter, J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:97, 1978.
94. Lamberg, B.A., et al.: Suppression of the TSH response to TRH by thyroxine therapy in differentiated thyroid carcinoma patients, Acta Endocrinol. (Copenh.) 91:248, 1979.
95. Lindsay, S.: Carcinoma of the thyroid gland: a clinical and pathological study of 293 patients at the University of California hospital, Springfield, Ill., Charles C Thomas, Publisher, 1960.
96. Lo Gerfo, P.L., et al.: Serum thyroglobulin and recurrent thyroid cancer, Lancet 1:881, 1977.
97. Lo Gerfo, P.L., et al.: The incidence of carcinoma in encapsulated follicular thyroid lesions diagnosed by large needle biopsy, Surgery 94:1008, 1983.
98. Lowhagen, T., et al.: Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant, Surg. Clin. North Am. 59:3, 1979.
99. Malmaeus, J.: Nuclear DNA determination in the differential diagnosis between benign and malignant thyroid lesions, paper presented at International Association of Endocrine Surgeons, Hamburg, Germany, September, 1983, published in Bengtsson, A., et al.: Measurement of nuclear DNA content in thyroid diagnosis, World J. Surg. 8:481, 1984.
100. Marine, D.: Control of compensatory hyperplasia of the thyroid of guinea pigs by the administration of iodine, Arch. Pathol. Lab. Med. 2:829, 1926.
101. Massin, J.P., et al.: Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma, Cancer 53:982, 1984.
102. Maxon, H.R., et al.: Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland, Am. J. Med. 63:967, 1977.
103. Mazzaferri, E.L., and Young, R.L.: Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients, Am. J. Med. 70:511, 1981.
104. Mazzaferri, E.L., et al.: Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients, Medicine (Baltimore) 56:171, 1977.
105. McDermott, M.T., et al.: Reduced bone mineral content in totally thyroidectomized patients: possible effect of calcitonin deficiency, J. Clin. Endocrinol. Metab. 56:936, 1983.
106. Meissner, W.A.: Pathology of the thyroid. In Werner, S.C., and Ingbar, S.H., editors: The thyroid, ed. 3, New York, 1971, Harper & Row, Publishers Inc., pp. 354.
107. Miller, T.R., Abele, J.S., and Greenspan, P.S.: Fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules, West. J. Med. 134:198, 1981.
108. Miyauchi, A., et al.: Periform sinus fistula: a route of infection in acute suppurative thyroiditis, Arch. Surg. 116:66, 1981.
109. Molitch, M.E., et al.: The cold thyroid nodule: an analysis of diagnostic and therapeutic options, Endocr. Rev. 5:185, 1984.
110. More, J.R.S., et al.: Plasmacytoma of the thyroid, J. Clin. Pathol. 21:661, 1968.
111. Naunheim, K.S., et al.: High-dose external radiation to the neck and subsequent thyroid carcinoma. In Kaplan, E.L., editor: Surgery of the thyroid and parathyroid glands, Edinburgh, 1983, Churchill Livingstone Inc., p. 51.
112. Nishiyama, R.H., Dunn, E.L., and Thompson, N.W.: Anaplastic spindle-cell and giant cell tumors of the thyroid gland, Cancer 30:113, 1972.

113. Noguchi, S., Noguchi, A., and Murakami, N.: Papillary carcinoma of the thyroid: developing pattern of metastases, Cancer 26:1061, 1970.
114. Okerlund, M., et al.: Three sensitive techniques for evaluation and management of differentiated thyroid cancer after thyroidectomy: utility in 126 consecutive cases, Program of the American Thyroid Association, 48th meeting, September, 1978, Abst. T_4, Portland, Oregon.
115. Pemberton, J.: Surgery of substernal and intrathoracic goiters, Arch. Surg. 2:1, 1921.
116. Perzik, S.L.: The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease, Am. J. Surg. 132:489, 1976.
117. Prinz, R.A., Sandberg, L., and Chandhuri, P.K.: Androgen receptors in human thyroid tissue, Surgery 96:996, 1984.
118. Rayfield, E.J., Nishiyama R.H., and Sisson, J.C.: Small cell tumors of the thyroid: a clinicopathologic study, Cancer 28:1023, 1971.
119. Rosen, J.B., et al.: Efficacy of needle biopsy in postradiation thyroid disease, Surgery 94:1002, 1983.
120. Roses, D.F., et al.: Carcinoma of the thyroglossal duct, Am. J. Surg. 145:266, 1983.
121. Rossi, R., et al.: Prognosis of undifferentiated carcinoma and lymphoma of the thyroid, Am. J. Surg. 135(4):589, 1978.
122. Saltiel, E., and McGuire, W.: Doxorubicin (Adriamycin) cardiomyopathy, West. J. Med. 139:332, 1983.
123. Schlumberger, M., et al.: Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum TSH level, J. Clin. Endocrinol. Metab. 51:513, 1980.
124. Schlumberger, M., et al.: Relationship between thyrotropin stimulation and radioiodine uptake in lung metastases of differentiated thyroid carcinoma, J. Clin. Endocrinol. Metab. 57:148, 1983.
125. Schottenfeld, D., and Gershman, S.T.: Epidemiology of thyroid cancer, C.A. 28(2):66, 1978.
126. Seymour, S.H., and Breitman, T.R.: Changes in DNA and weight of thyroid glands during hyperplasia and involution, Endocrinology 86:322, 1970.
127. Shimaoka, K., and Sokal, K.E.: Suppressive therapy of nontoxic goiter, Am. J. Med. 57:576, 1974.
128. Silberman, R., and Mendelson, I.R.: Teratoma of neck: report of two cases and review of literature, Arch. Dis. Child 35:159, 1960.
129. Silverberg, S.G., Hutter, R.V.P., and Foote, F.W., Jr.: Fatal carcinoma of the thyroid: histology, metastases, and causes of death, Cancer 25:792, 1970.
130. Simpson, W.J.: Anaplastic thyroid carcinoma: a new approach, Can. J. Surg. 23:25, 1980.
131. Simpson, W.J., and Carruthers, J.S.: The role of external radiation in the management of papillary and follicular thyroid cancer, Am. J. Surg. 136:457, 1978.
132. Sirota, D.A., and Segal, R.T.: Primary lymphomas of the thyroid gland, JAMA 242:1743, 1979.
133. Sizemore, G.W., Van Heerden, J.A., and Carney, J.A.: Medullary carcinoma of the thyroid gland and the multiple endocrine neoplasia, type 2 syndrome. In Kaplan, E.L., editor: Surgery of the thyroid and parathyroid glands, Edinburgh, 1983, Churchill Livingstone Inc., p. 75.
134. Sloan, W.C.: Of the origin, characteristics and behavior of thyroid carcinoma, J. Clin. Endocrinol. Metab. 14:1309, 1954.
135. Sokal, J.E.: The problem of malignancy in nodular goiter: recapitulation and a challenge, JAMA 170: 405, 1959.
136. Sokal, M., and Harmer, C.L.: Chemotherapy for anaplastic carcinoma of the thyroid, Clin. Oncol. 4:3, 1978.
137. Stanley, D.G., and Robinson, F.W.: Thyroid carcinoma in thyroglossal duct cysts: a case report and literature review, Am. Surg. 36:581, 1970.
138. Stanton, M.D., and Skeet, R.G.: Thyroid cancer: prognosis in 469 patients, Br. J. Surg. 66:643, 1979.
139. Staunton, M.D., and Greening, W.P.: Treatment of thyroid cancer in 293 patients, Br. J. Surg. 63:253, 1976.
140. Taylor, S.: Carcinoma of the thyroid gland, J. R. Coll. Surg. Edinb. 14:183, 1969.
141. Thomas, C.G., Jr.: Hormonal treatment of thyroid cancer, J. Clin. Endocrinol. Metab. 17:232, 1957.
142. Thomas, C.G., Jr., and Buckwalter, J.A.: Poorly differentiated neoplasms of the thyroid gland, Ann. Surg. 177:632, 1973.
143. Thompson, N.W., Nishiyama, R.H., and Harness, J.K.: Thyroid carcinoma: current controversies, Curr. Probl. Surg. 15(11):1, 1978.
144. Thompson, N.W., et al.: Hürthle cell lesions of the thyroid gland, Surg. Gynecol. Obstet. 139:555, 1974.
145. Tollefsen, H.R., Shah, J.P., and Huvos, A.G.: Papillary carcinoma of the thyroid: recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment, Am. J. Surg. 124:468, 1972.
146. Tollefsen, H.R., Shah, J.P., and Huvos, A.G.: Hürthle cell carcinoma of the thyroid, Am. J. Surg. 130:390, 1975.
147. Tubiana, M.: External radiotherapy and radioiodine in the treatment of thyroid cancer, World J. Surg. 5:75, 1981.
148. Van Herle, A.J., Klandorf, H., and Uller, R.P.: A radioimmunoassay for serum rat thyroglobulin: physiologic and pharmacological studies, J. Clin. Invest. 56:1073, 1975.
149. Van Herle, A.J., and Uller, R.P.: Elevated serum thyroglobulin: a marker of metastases in differentiated thyroid carcinoma, J. Clin. Invest. 56:272, 1975.
150. Van Herle, A.J. et al.: The thyroid nodule, Ann. Intern. Med. 96:221, 1982.
151. Van Middlesworth, L.: Metabolism and excretion of thyroid hormones. In Greep, R.O., and Astwood, E.B., editors: Endocrinology: thyroid, vol. 3, Washington, D.C., 1974, American Physiological

Society, pp. 215.

152. Vander, J.: The significance of nontoxic thyroid nodules: a 15 year study on the incidence of thyroid malignancy in Framingham, Mass., Ann. Intern. Med. 69:537, 1968.

153. Varma, V.M., et al.: Treatment of thyroid cancer: death rates after [131]I, JAMA 214:1437, 1970.

154. Walfish, P.G., et al.: Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of hypofunctioning thyroid nodule, Ann. Intern. Med. 87:270, 1977.

155. Wanebo, H.J., Andrews, W., and Kaiser, D.L.: Thyroid cancer: some basic considerations, Am. J. Surg. 142:474, 1981.

156. Wells, S.A., Jr., et al.: The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma, Ann. Surg. 195:595, 1982.

157. Werner, B., et al.: Multinodal therapy in anaplastic giant cell thyroid carcinoma, World J. Surg. 8:64, 1984.

158. Williams, E.D., and Doniach, I.: Thyroid carcinoma in an iodine rich area, Cancer 39:215, 1977.

159. Wilson, S.M., and Block, G.E.: Carcinoma of the thyroid metastatic to lymph nodes of the neck, Arch. Surg. 102:285-291, 1971.

160. Witt, T.R., et al.: The approach to the irradiated thyroid, Surg. Clin. North Amer. 59:45, 1979.

161. Woolner, L.B.: Thyroid carcinoma: pathologic classification with data on prognosis, Semin. Nucl. Med. 1:481, 1971.

162. Woolner, L.B., McConahey, W.M., and Beahrs, O.H.: Invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma), J. Clin. Endocrinol. Metab. 17:201, 1957.

163. Woolner, L.B., et al.: Classification and prognosis of thyroid carcinoma: a study of 885 cases observed in a 30-year period, Am. J. Surg. 102:354, 1961.

164. Woolner, L.B., et al.: Thyroid carcinoma: general considerations and follow-up data on 1181 cases. In Young, S., and Ingman, I.R., editors: Thyroid neoplasia, London, 1968, Academic Press, pp. 51.

165. Wychulis, A.R., Beahrs, O.H., and Woolner, L.B.: Papillary carcinoma with associated anaplastic carcinoma in the thyroid gland, Surg. Gynecol. Obstet. 120:28, 1965.

166. Yoshida, A., et al.: Nuclear DNA content of thyroid carcinoma, paper presented at the International Association of Endocrine Surgeons, Hamburg, Germany, September, 1983.

167. Young, R.L., et al.: Thyroid-stimulating hormone levels in idiopathic euthyroid goiter, J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:21, 1975.



الباب الرابع

سرطان الدرقية اللبي

MEDULLARY THYROID CARCINOMA

سـرطان الدرقـيَّة اللَّـبِّي

MEDULLARY THYROID CARCINOMA

ينشأ سرطان الدرقية اللبي (س د ل MTC) من الخلايا جنب الجريبية parafollicular cells، التي تدعى أيضاً خلايا ك (كالسيتونين) cells (calcitonin) C . وتشتق هذه الخلايا الموجودة في درقية الثدييات جنينياً، من أجسام نهاية الخيشوم ultimobranchial bodies، التي تنشأ من العرف العصبي neural crest. و يصاحب هذه الاورام زيادة في إفراز الكالسيتونين، وفي مستو ياته البلازمية. وتحدث هذه الأورام في أربعة أنواع سريرية :

١ .فرادي sporadic

٢ .عائلي مع أورام صماء متعددة (أ ص م) نوع ٢ أ
familial with multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2a

٣ .عائلي مع أورام صماء متعددة (أ ص م) نوع ٢ ب
familial with multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2b

٤ .عائلي بدون ظواهر أ ص م الأخرى
familial without other manifestations of MEN

و يشكل سرطان الدرقية اللبي ١٪ ــ ٣٪ من سرطانات الدرقية كلها.

و بالرغم من أن سرطان الدرقية اللبي (س د ل) قاتل بدرجة أقل من سرطانات الدرقية اللامتمايزة، فإنه مميت بدرجة أعلى من سرطاني الدرقية الحليمي أو الجريبي على حد سواء. و يوصى لمرضى هذه الأ ورام عادة بمعالجة جراحية أوسع مما يوصى به عادة لمرضى سرطان الدرقية المتمايز، لأن سلوكها عدواني، و وسائل المعالجة الأخرى مثل اليود المشع، والعلاج الكيماوي، والمعالجة بهورمون الدرقية، أقل كفاءة. وتشمل المعالجة استئصال الدرقية الكامل مع إزالة كل الأنسجة الليمفاو ية بين الشريانين السباتيين carotids، ومن الغضروف الدرقي إلى المنصف العلوي superior mediastinum، بما في ذلك الغدة السعترية thymus gland. ومن الواضح أنّ تفهّم التاريخ الطبيعي لسرطان الدرقية اللبي، والاعتماد على الاستعمال الانتقائي لاختبارات الدم الأساسية والاستفزازية في تقصي

المرضى، وتحديد اتساع رقعة الجراحة والوسائل العلاجية الأخرى الواجب استعمالها، أمور مهمة في معالجة هؤلاء المرضى وعائلاتهم بصورة مناسبة.

نبذة تاريخية HISTORY

كان بيكر Baker أول من وصف، عام ١٨٧٦، خلايا متنية cells parenchymatous في غدة الكلب الدرقية، والتي أطلق عليها فيما بعد خلايا جنب جريبية parfollicular cells من قبل نونيدس Nonidez عام ١٩٣٢. وفي عام ١٩٥١ نشر هورن Horn [٣٥] عن مجموعة صغيرة من مرضى سرطانات الدرقية اللامتمايزة، كانت نسبة بقائهم أحسن مما هو متوقع بالنسبة لمرضى سرطانات الدرقية الكشمية anaplastic النموذجية. وفي عام ١٩٥٨ لاحظ هازارد Hazard، وهوك Hawk، وكرايل Crile [٣١]، أن هذه المجموعة من الأورام تبدو مختلفة سريرياً ونسيجياً، واقترحوا اسم سرطان الدرقية اللبي. ولاحظ وولنر Woolner [٦٨] في عام ١٩٦١، أن هذه الأورام تحتوي على مادة النشواني amyloid. وفي عام ١٩٥٢ لاحظ دي كورسي ودي كورسي and DeCourcy DeCourcy [١٨] دراقات أو سرطانات درقية، عند مرضى ورم القواتم pheochromocytoma في كثير من الحالات. كما لاحظ سيبيل Sipple [٤٨]، عام ١٩٦١، زيادة بارزة في حدوث سرطان الدرقية عند مرضى ورم القواتم. وفي عام ١٩٦٣، ذكر مانينج Manning وزملاؤه [٣٩]، أن فرط الدريقية hyperparathyroidism كان جزءاً متأصلا من هذه المتلازمة. وأشار وليامز Williams وشيمكه Schimke وهارتمان Hartman [٤٧]، إلى أن سرطان الدرقية الذي يصاحب ورم القواتم هو سرطان درقية لبي. وأدرك الكتاب الأخيرون أن هذا المرض يورث كخلة صبغية جسدية سائدة autosomal dominant trait.

واكتشف كوب Copp[٦١] عام ١٩٦٢، الكالسيتونين (ك)، وهو عامل قصور الكلس الدموي hypocalcemic factor المتعدد البيبتيدات. وأوضح هيرش Hirsch وجوتير Gauthier ومنسون Munson[٦٣]، أن عامل قصور الكلس الدموي موجود في الدرقية. واقترح وليامز[٦٣]، أن السرطان اللبي ينشأ من الخلايا جنب الجريبية. وبين بيرس Pearse[٤٢] بمفرده ثم مع بوسولاتي Bussolati[٩]، أن الخلايا جنب الجريبية تحتوي على الكالسيتونين. إن تطوير مقايسة مناعية شعاعية للكالسيتونين البشري[١٢]، والتطوير اللاحق

للاختبارات الاستفزازية probocative tests، لم يجعل بالامكان تشخيص س د ل MTC مستتر سريرياً حسب، وإنما مكّن أيضاً من تشخيص تنسج خلايا ك C cell hyperplasia أيضاً، وهو شكل واضح يسبق خباثة هذا الورم، في مرضى س د ل عائلي و/ أو مرضى أ ص م نوع ٢، أو متلازمة سيبيل Sipple's syndrome.

الظواهر السريرية CLINICAL MANIFESTATIONS

إن حوالي ٩٠٪ من السرطانات اللبية من النوع الفرادي sporadic أو اللاعائلي. و يبدي مرضى هذه الأورام عادة، أعراضاً مثل مرضى الأورام الدرقية الأخرى [٤٤]. و يوجد لدى ٢٥٪ منهم اعتلال عقدي ليمفاوي محسوس سريرياً بسبب نقيلات من س د ل MTC. وقد تحدث إسهالات لبعض المرضى، خصوصاً أولئك المصابين بأورام أولية كبيرة، أو بمرض نقيلي. كما توجد متلازمة كوشينج Cushing's syndrome[٥٨]. وقد يوجد عند مرضى السرطان اللبي مستويات مرتفعة من المواد الآتية في الدم*:

١. كالسيتونين calcitonin
٢. سيروتونين serotonin
٣. بروستاجلاندين ي ٢ و ف ٢ prostaglandin E2 and F2
٤. هيستامينيز histaminase
٥. ٥ ــ هيدروكسي إندول الخليك (5HIAA)
٦. الموجهة الكظرية القشرية (الكورتيكوتروفين) ACTH
٧. المستضد السرطاني الجنيني carcinoembryogenic antigen (CEA)
٨. محررة الكورتيكوتروفين corticotrophin releasing hormone (CRH)
٩. مادة ذات نشاط ينبه البرولاكتين
a substance with prolactin stimulating activity
١٠. عامل نمو عصبي nerve growth factor.

وتستعمل مستويات الكالسيتونين، والهيستامينيز، والمستضد السرطاني الجنيني (م س ج CEA)، في مراقبة وجود وتطور سرطان الدرقية اللبي (س د ل)[١١، ١٩، ٦٤، ٦٦].

و ينقسم مرضى السرطان اللبي المصحوب بأورام صماء متعددة (أ ص م MEN) إلى نوعين : أ ص م نوع ٢أ MEN type 2a ، وأ ص م نوع ٢ ب MEN type 2b . و يوجد عند مرضى أ ص م نوع ٢أ، س د ل MTC ، وورم القواتم pheochromocytoma (على الجانبين لدى ٧٠٪ من الحالات)، وفرط دريقي hyperparathyroidism . و يوجد لدى مرضى أ ص م نوع ٢ب MEN type 2b ، س د ل ، وورم القواتم ، بينما يندر وجود الفرط الدريقي ؛ وكثيراً ما تكون لهم سحنة خاصة مع شفتين غليظتين ، وفك سفلي بارز، وأورام عصبية متعددة في الغشاء المخاطي ، تشمل الجفنين والشفتين واللسان ؛ ولهم أحياناً مظهر يشبه مارفان marfanoid habitus ، وقدم خمصاء pes cavus ، وأعصاب قرنية ملبية

medullated corneal nerves وأورام العقد العصبية ganglioneuromas في الجهاز المضمي (الشكل ٤ ــ ١). ومن الممكن أيضاً ، وجود ظواهر هذه الأورام سريرياً ، لدى مرضى أ ص م نوع ٢ ب ، في الطفولة المبكرة ، بينما لا تظهر دلائل هذه الأورام عند مرضى أ ص م نوع ٢أ ، إلا بعد البلوغ .



الشكل ٤ ـ ١

وجه بنت صغيرة مصابة ب أ ص م MEN، نوع ٢ ب. لاحظ الخصائص المبينة، الشفتين الغليظتين والأنف المفلطح والعقيدات المتعددة في اللسان. (بإذن من د. فرانسيس س. جرينسبام).

ويجب أن يسأل كل مرضى العقيدات الدرقية عن تاريخ فرط ضغط دموي، وصداع عرضي، وتعرق، وخفقان، وإسهال. فإذا وجد عرض واحد أو أكثر من هذه الأعراض، أو إذا وجد تاريخ وفاة بسبب فرط الضغط الدموي أو ورم القواتم لدى عائلة المريض، يجب عندئذ تقييم المريض لاحتمال وجود ورم القواتم لديه. فلقد سبق حدوث نوبة فرط ضغط دموي، عند بدء تخدير مرضى ورم القواتم، الذين لم يهيئوا للعملية من قبل.

التقييم والتقصي قبل العملية

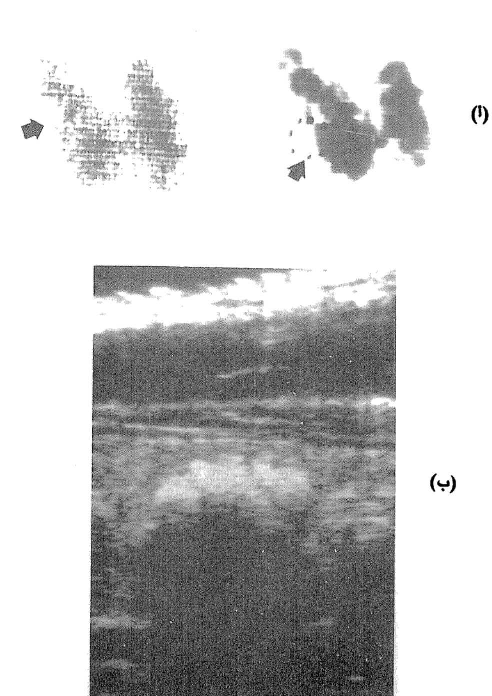
PREOPERATIVE EVALUATION AND SCREENING

تقييم الفحوصات المخبرية EVALUATION OF LABORATORY TESTS

إن من المفيد في تشخيص مرضى العقيدات الدرقية التي لا يعرف سببها، إجراء الآتي: صورة شعاعية للصدر بما فيها الرقبة وتفريسة يود مشع وتصوير الدرقية فوق الصوتي وخزعة إبرة دقيقة مع رشف خلوي [١٣]، (الشكل ٤ ــ ٢). وهناك تكلسات داخل الدرقية لدى ٤٠٪ من مرضى س د ل MTC، وتقع عادة على تماس جزأي الغدة الجانبي، الأعلى والأوسط، حيث توجد خلايا ك C cells بتركيز كبير [٢٣] (الشكل ٤ ــ ٣). وتحدث أحياناً تكلسات مماثلة في الرواسب النقيلية في العقد الليمفاوية والكبد أيضاً. وتوحي هذه الموجودات في صورة الرقبة بوجود س د ل [٣٣].

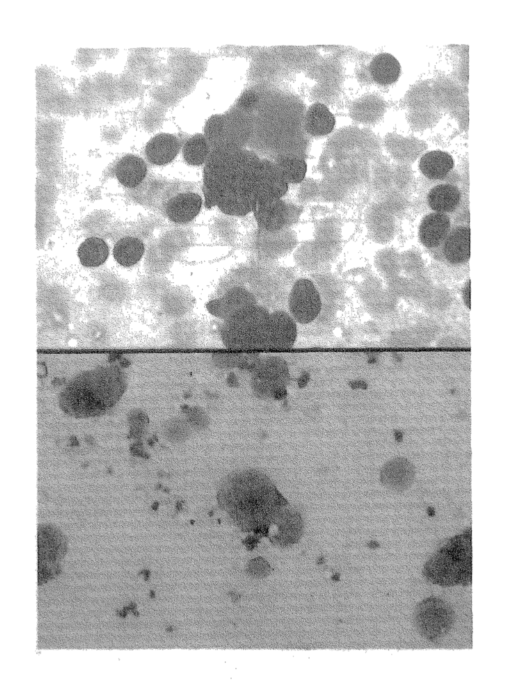
وذكر تاشيان Tashjian وزملاؤه [٥٢] أن لدى جميع مرضى س د ل تقريباً، مستويات مرتفعة من الكالسيتونين في المصل. وتشير عينة الدم إذا كان فحص مستوى الكالسيتونين مرتفعاً، إلى س د ل، وبذلك يمكن تشخيص أورام تبلغ من الصغر مم واحدا [٤٠]. كما يمكن أيضاً تشخيص المصابين بتنسج خلايا ك C cell hyperplasia، وهو كيان مرضي يدل على مرحلة س د ل تسبق الخباثة، عندما يرتفع الكالسيتونين الأساسي في البلازما، إلى مستويات فوق المدى العادي، استجابة إلى اختبار استفزازي، بواسطة الكالسيوم، أو البنتاجسترين، أو الايثانول [٦٧]. ويتم كشف هؤلاء المرضى عادة، عند دراسة عائلات مصابة بسرطان الدرقية اللبي (س د ل)، أو أص م MEN العائليين. وفيما يلي التشخيص التفريقي للمرضى ذوي مستويات الكالسيتونين المرتفعة:

أولا : أورام خبيثة



الشكل ٤ ـ ٢

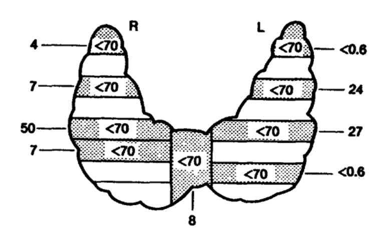
أ ـ تفريسة يود مشع لسيدة عمرها ٣١ عاماً مصابة بعقيدة «باردة» في فص الغدة الدرقية الأيمن ناتجة عن سرطان درقي لبي. لاحظ موقع العقيدة على تماس ثلثي الدرقية الأعلى والأوسط حيث تتركز غالبية خلايا ك C cells عادة. ولاحظ أيضاً التكلس داخل العقيدة.ب ـ صورة فوق صوتية لرجل عمره ٤٤ عاماً مصاب بسرطان درقي لبي. لاحظ التكلس ـ منطقة بيضاء كثيفة ـ في وسط فص الدرقية. (بإذن من د. فرانسيس جرينسبام.)



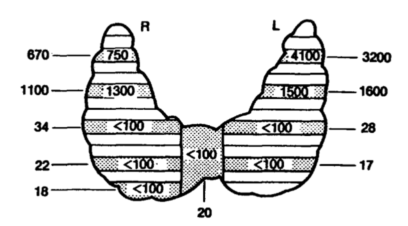
الشكل ٤ ـ ٢ (تتمة)

ج ـ عينات خلوية من مصاب بسرطان درقي لبي. لاحظ الحبيبات الحمراء المميزة داخل السيتوبلازم والنوى المستطيلة بعض الشيء والمتموجة في شكلها.





درقية مع سرطان لبي درقي



الشكل ٤ ـ ٣

محتـوى الكـالسيتونين في مقاطع من غدة درقية عند الانسان، وأخرى من مريض بتنسج خلايـا ك C-cell hyperplasia. القيم داخل الغدة مغطاة بوحدات MRC ، ميكروووحدة/غم كما تحـدده المقايسات المناعية الشعاعية. المناطق غير المظللة أرسلت للفحص النسيجي وتم صبغها بالكيمياء الخلوية المناعية immunocytochemical. وقد تم الحصول على نتائج مشابهة في ثلاث غدد درقية بشرية عادية أخرى.

From Wolfe, H.J., et al.: Reprinted, by permission of the New England Journal of Medicine 298 : 437, 1973.

١ . قصبية المنشأ bronchogenic ، خصوصاً الخلية الصغيرة والخلية الشوفانية oat cell[٣،٤]

٢ . أورام الثدي ، والحنجرة ، والبنكرياس ، والبروستاتا

ثانياً : أورام الغدد الصماء ، سرطانوي carcinoid ، ورم القواتم pheochromocytoma ، ورم الجاسترين gastrinoma

ثالثاً : حالات الالتهابات

١ . التهاب البنكرياس الحاد

٢ . التهاب المعى الدقيق الموضعي regional entritis

رابعاً : خلل وظيفي عضوي

١ . مرض رئوي حاد أو مزمن

٢ . هبوط كلوي

٣ . هبوط مع تشمع في الكبد

خامساً: حالات التطور الطبيعي

١ . حديثوا الولادة والاطفال

٢ . الحمل

٣ . الرضاعة

سادساً: حالات فرط الكلس الدموي ، فرط دريقي منتبذ ectopic (وليس فرطا دريقياً أولياً) ، غرناوية sarcoidosis ، انسمام فيتامين د .

سابعاً : الاصابات والحروق الشديدة

ثامنا : حالات مختلفة؛ فقر دم وبيل pernicious anemia ، قصور دريقي كاذب pseudohypoparathyroidism ، و pyknodiastosis .

إن أكثر الاختبارات الاستفزازية التي يشيع استعمالها للكشف عن تنسج خلايا ك ، أو عن س دل MTC ، هو إعطاء البنتاجسترين (٥ر٠ ميكروغم / كغم / ٥ ثوان) ، أو الكالسيوم (جلوكونات الكالسيوم ٢ مغم Ca+2 / كغم / دقيقة واحدة) ، أو تسريب موحد combined infusion من جلوكونات الكالسيوم يليه البنتاجسترين مباشرة[٥٧،٦٠] . وتجمع عينات الدم قبل إعطاء عاملي الاختبار، ثم بعده بدقيقة ، ودقيقتين ، و ٣ و ٥ و ١٠ و ١٥ دقيقة. وتُعَدُّ مستويات الكالسيتونين الأساسية ، والمستفزة التي تزيد

عن ٢٤٠ بيكوغم / مل، غير عادية بالرغم من اختلاف المدى العادي باختلاف المقايسات [٦١]. و يبدو أن الاختبار الموحد الذي يستعمل كلا من الكالسيوم والبنتاجسترين يشخص بدقة، عدداً من المرضى، أكبر مما يشخصه كل من الكالسيوم أو البنتاجسترين على حدة. وفيما يلي مفرزات أخرى للكالسيتونين :

١ ــ كالسيوم
٢ ــ بنتاجسترين
٣ ــ إيثانول
٤ ــ بروستاجلاندين
٥ ــ جلوكاجون [٦]
٦ ــ ثنائي بيوتيريل احادي فوسفات الادينوزين الحلقي [٥]
dibutyryl cyclic AMP
٧ ــ مغنيسيوم [١٠]

ولقد كشفت الاختبارات التي تستعمل هذه المواد، خصوصاً الكالسيوم والبنتاجسترين، س د ل قبل المرحلة السريرية، وتنسج خلايا ك، لدى مرضى بدون دلائل سريرية أو شعاعية على وجود س د ل MTC. أما التأثيرات الجانبية لاستعمال البنتاجسترين فهي احمرار الوجه، وألم شرسوفي epigastric، وهو عادة طفيف ومؤقت في طبيعته (مدة تتراوح بين ٣٠ و ٤٥ ثانية).

و بالرغم من أن مستويات ومقادير الكالسيتونين العادية، بعد إعطاء الكالسيوم أو البنتاجسترين، تختلف باختلاف المختبرات، فإن الزيادة في مستو ياته البلازمية، بعد التنبيه الاستفزازي، توحي بوجود س د ل، أو تنسج خلايا ك، إذا كانت مستو ياته أعلى من ١ نانوغم / مل. إن مستوى الكالسيتونين المصلي، في الدم العائد من الدرقية، لدى مرضى س د ل، أعلى من المستويات العادية بخمس مرات إلى عشر مرات، بينما لا يكون الكالسيتونين في بلازما المرضى العاديين بعد الاختبار الاستفزازي أعلى من العادي [٥٩،٦١]. وهذا مهم، حيث يطرح حالة، يتميز بواسطتها مرضى س د ل، أو مرضى س دل في المرحلة قبل الخباثة، عن الاشخاص العاديين. وقد أوضح و يلز Wells وزملاؤه [٦١] مؤخراً، أهمية القسطرة المتزامنة، لكل من وريد الدرقية السفلي، و وريد محيطي، في أثناء استعمال

الاختبار الاستفزازي. ولقد وجد لدى مريض واحد، مستوى عاد من الكالسيتونين الأساسي والمستفز في الدم المحيطي، بينما كان مستواه في عينة الوريد الدرقي مرتفعاً في أثناء الإختبار الإستفزازي؛ وكان لدى هذا المريض س د ل مجهري. ولقد وجدت مستويات عادية أو قليلة الارتفاع من الكالسيتونين، في عينة الوريد الدرقي، بعد الاختبار الاستفزازي، عند المصابين بتنسج خلايا ك، أو بسرطانات لبية مجهرية. كما وجد ويلز وزملاؤه مرضاً مجهرياً عند ١١ من ١٧ مريضاً (٥٥٪) بعد استعمال الاختبارات الاستفزازية، وأخذ عينات متزامنة من وريد الدرقية. ومن المتوقع أن يكون تكهن prognosis هؤلاء المصابين بأورام مجهرية، أفضل مما هو متوقع بالنسبة للمرض العياني macroscopic disease .

ومن المعلومات المهمة الأخرى المتعلقة بقياس مستويات الكاليستونين في الدورة الدموية، عند معالجة مرضى س د ل، هي الحقيقة بأن الكالسيتونين جزيء متباين heterogenous [٣، ٣٧]، وبأنه من الممكن أن تستمر مستويات الكالسيتونين التي يمكن قياسها، بعد استئصال الدرقية الكامل لسرطان لبي، أو في حالات أخرى عند مرضى لا يوجد لديهم ورم متبق [٤]. ومع هذا تتناسب مستويات الكالسيتونين البلازمية بشكل جيد عادة، مع انتشار المرض الموضعي أو النقيلي للورم الموجود. وهذا صحيح أيضاً بالنسبة لمستضد السرطان الجنيني CEA؛ إلا أن مستويات الأخير لا ترتفع استجابة للكالسيوم أو البنتاجسترين [٦٦]. ويستمر بعض المرضى بصحة جيدة، ولا يكون لديهم دلائل ورم سريرية، بالرغم من ارتفاع مستويات الكالسيتونين في البلازما بعد العملية [٤١]؛ ومع ذلك تنبىء الزيادات، أو الانخفاضات التلقائية عند مرضى س د ل، عن مسار عدواني. وتعزى الانخفاضات إلى عملية اللاتمايز dedifferentiation في الخلية الخبيثة، التي تتحول بموجبها إلى خلية لا تستطيع صنع الكالسيتونين. وقد تكون مستويات الكالسيتونين الأساسية مرتفعة في المصل، عند بعض المرضى الذين لا يوجد لديهم دليل على سرطان لبي متبق، ولكنها تنخفض تدريجياً بمرور الوقت؛ في حين أن مستويات الكالسيتونين العادية، عند البعض الآخر، تستجيب باستمرار إلى مفرزات الكالسيتونين، مما يوحي بوجود سرطان متبق أكثر من غيابه [٢٩، ٥١]. ولا يستجيب إلى مفرزات الكالسيتونين معظم المرضى الذين لديهم مستويات أساسية مرتفعة من الكالسيتونين، ناتجة عن حالات غير س د ل، ورغم ذلك فان البعض منهم يستجيب [١٩، ١٥].

المعالجة TREATMENT

إن معالجة سرطان الدرقية اللبي (س د ل) جراحياً، هي استئصال الدرقية الكامل، وتسليخ العقد المتصل من الجانب نفسه (تسليخ الرقبة الجذري المعدل (modified radical neck dissection)، مع استئصال كل العقد في وسط الرقبة أيضاً، بما في ذلك العقد الموجودة في الجزء الأعلى من المنصف العلوي superior mediastinum. و يوجد لدى ٥٠٪ من مرضى س دل (من ٢٥٪ إلى ٧٥٪)، نقيلات في العقد الموضعية وقت إجراء العملية الأولى*. وعملية استئصال الدرقية شبه الكامل مقبولة في حالات س د ل الفرادي، لأن الورم موجود في جانب واحد فقط. وقد لاحظ بلوك Block وزملاؤه[٧،٨]، ورسل Russel وزملاؤه[٤٦] وجود ورم على الجانبين عند ٢٠٪ إلى ٢٣٪ من الحالات الفرادية، وعند ٨٠٪ إلى ٩٠٪ من الحالات العائلية. ويجب على الجراح في أثناء العملية، البحث عن غدد دريقية متضخمة بسبب تزامن وجود غدومات أو تنسج or hyperplasia adenomas دريقي. وإذا وجد لدى مريض س د ل فرادي، سرطان لبي في كلا فصي الدرقية إضافة إلى تنسج خلايا ك، يجب عندئذ الاشتباه بوجود مرض عائلي بقوة. و يصبح تقصي أفراد العائلة، في هذه الحالات، بواسطة الاختبارات الأساسية والاستفزازية أمراً إلزامياً.

ويجب إعادة تقييم مستويات الكالسيتونين في البلازما، بعد استئصال الدرقية الكامل، إذ يمكن توقع نتيجة شافية، إذا كانت المستويات عادية أو منخفضة. وإذا كانت الاختبارات إيجابية عند مصاب بمرض في جهة واحدة من الدرقية، يجب عندئذ، إجراء تسليخ رقبة معدل في نفس الجهة، إذا لم يسبق إجراؤه. وإذا بقيت مستويات الكالسيتونين مرتفعة و / أو ازدادت استجابتها إلى اختبار استفزازي، أو إذا كان لدى المريض إصابة في جانبي الدرقية، يجب عندها، إجراء تسليخ رقبة معدل في الجهة المقابلة من الرقبة، أو إجراء قسطرة لأوردة الرقبة والكبد في الوقت نفسه، لقياس الكالسيتونين. فإذا وجدت عندهم مستويات مرتفعة في أوردة الرقبة، يوصى بإعادة استكشاف الرقبة وإجراء تسليخ معدل لها.

والسبب وراء طريقة المعالجة هذه، الجريئة أكثر مما يوصى به عادة لسرطاني الدرقية الحليمي أو الجريبي، هو أن نسبة البقاء بعد ١٠ سنوات، كانت ٦٧٪ عند الذين عوجلوا

---

* انظر المراجع ٤، ١١، ١٩، ٢٢، ٢٥، ٣٣.

بتسليخ الرقبة الجذري، وهي أعلى من النسبة ٤٣٪ عند الذين لم يعالجوا بتسليخ الرقبة[٤٦].
ومن الممكن تأجيل إعادة الجراحة إذا لم يكن هناك ارتفاع في مستويات الكالسيتونين في أوردة الرقبة. و يوصى بإجراء تفريسة درقية بيود ١٣١ للمرضى ذوي مستويات الكالسيتونين المرتفعة في البلازما، الذين لا يوجد عندهم دليل على الورم؛ إذ ستبين التفريسة ما إذا كان استئصال الدرقية كاملا. وأكثر المواقع إصابة بسرطان الدرقية اللبي (س دل)، بعد العقد الليمفاوية، هي: الرئتان والكبد والغدد الكظرية والعظام وأماكن متفرقة أخرى[٦٥].

ولا يزال الجدل قائماً بالنسبة لجدوى اليود المشع في معالجة مرضى س د ل. فبالرغم من عدم وجود أي سبب يجعل أورام الخلايا جنب الجريبية، التي تنشأ من النسيج العصبي الظهاري neuroectodermal tissue، تقبط اليود المشع، فإن هناك أدلة تروى عن استجابة هذه الأورام لمثل هذا العلاج[٣٢،٤٣]. فلقد اختفت أعراض الاسهال، والنقيلات العظمية، عند بعض المرضى المعالجين باليود المشع، كما عاد الكالسيتونين المصلي إلى مستوياته العادية[٤٧]. وهذه الاستجابة هي الاستثناء وليست القاعدة. ومع ذلك، فقد يكون اليود المشع جديراً بالاستعمال، لأنه لا يمكن الاعتماد على العلاجات الأخرى غير الجراحية، ويخفف تقليص حجم الرواسب الورمية الملطف debulking palliative الاسهال والأعراض الأخرى، خصوصاً إذا اقتصر معظمها على منطقة تشريحية واحدة، ولكن ذلك ليس شافياً على الإطلاق.

وقد ذكر شتاينر Steiner وجودمان Goodman و باورز Powers[٤٩] عدم استجابة
س دل للعلاج بالأشعة الخارجية. وأوحى كتاب آخرون بأن العلاج بالاشعة الخارجية مفيد بعض الشيء، على الأقل في بعض المرضى، بالرغم من أن س د ل غير حساس نسبياً للأشعة[٣٠،٥٠،٥٤]. وغالباً ما يجب استعمال هورمون درقي للمعالجة الكابتة، أو بالتأكيد للمعاوضة الكاملة (لكبت الموجهة الدرقية TSH)، بالرغم من أن هذه الأورام لا تمتلك مستقبلات للموجهة الدرقية[٢٧]. وهناك تقارير تروى عن ضمور هذه الأورام عندما عولج المرضى بهورمون الدرقية[٢١،٥٦]. وتحتوي الغدد الدرقية ذات الفرط التنسجي hyperplastic، على مزيد من الخلايا جنب الجريبية والكالسيتونين أكثر من الغدد الدرقية

العـاديـة، مما يوحي بأن للموجهة الدرقية، كما هو الحال بالنسبة لعوز اليود، تأثيراً محتملا، بصورة غير مباشرة على الأقل [١٤،١٧] .

والتـقـاريـر عن استعمال الأدوية الكيماوية كعلاج مفيد، نادرة في مرضى س د ل . وقـد ذكـر جوتليب Gottlieb وهيل Hill [٢٨] ، استجابة ثلاثة مرضى س د ل من خمسة، للمـعـالجة بهيدروكلوريد دوكسوروبسين doxorubicin hydrochloride، ولاحظ حسين وزمـلاؤه [٣٦] ، ضموراً في الورم وانخفاضاً في مستويات كالسيتونين البلازما، عند مريض من ثـلاثـة عـولجوا بـهـذه الـطـريـقة. ومن ناحية أخرى لاحظ بيلين Baylin وويلز Wells [٢] ، ضـمـوراً جـزئـيـاً عـنـد مـريـض واحـد مـن بين سـبعة عولجوا بالدواء نفسه. وذكـر البـاحثون الأخـيـرون عـن أدويـة كـيـمـاويـة أخرى استعملت في المعالجة، وكانت غير مفيدة، وهي سيـتـوكـسان cytoxan، وميثوتركسات methotrexate، وفلورويوراسيل fluorouracil، وثـنـائـي كـلـوريـد ثـنـائـي أمـونـيـوم الـبـلاتين platinum diamminodichlo ride وفـلـورو يـوراسـيـل، وسـتـريبتوزوسين Streptozocin . وقد أوصي باستعمال جوزة الطيب nutmeg بـجـرعـة ٩ مـلاعـق صغيرة يومياً، في معالجة الاسهال عند مرضى س د ل، وكان ذلـك بـدون تـأثير. ومـن نـاحـيـة أخـرى نشر تقرير عن أعراض انسمام جوزة الطيب وهي : جـفـاف في الـعينين والفم، وغباشة في الرؤية، وهلوسة وشعور بالكآبة، والوفاة؛ لذلك يجب استعماله بحذر [٥٥] .

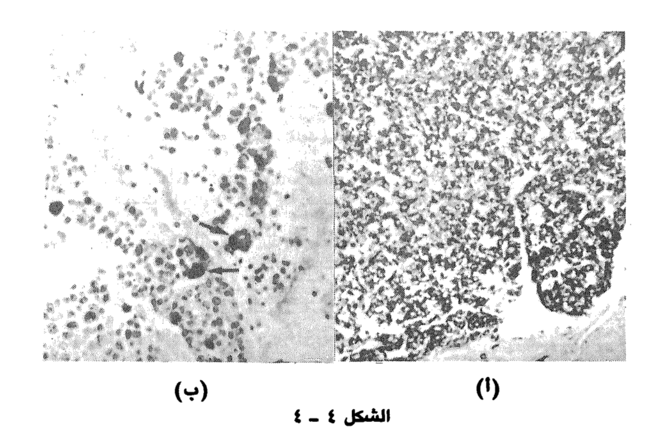
التكهن PROGNOSIS

تـتـراوح نـسـبـة الـبـقـاء الإجمـالـية، بعد ٥ سنوات، لدى مرضى س د ل بين ٢٥٪ و ٧٥٪، بمـعـدل ٥٠٪ [٢٢،٢٦،٦٧] . ويمـكـن الـتـنـبؤ بالبقاء، اعتماداً على امتداد الورم وقت المعالجة الأولية. وهكذا ذكر ويلز وزملاؤه [٦١] ، أن جميع المصابين بفرط تنسج خلايـا ك، أو مـرضـى س د ل مجهري فقط، بقوا أحراراً من المرض سريرياً ومن الناحية الكيماوية الحيوية. أما نسبة حدوث ورم متبق فكانت ١٧٪ بعد ٣ ـــ ٥ سنوات، عند المرضى الذين لـم تـكـن لـديـهـم أدلـة سـريـرية على وجود س د ل، بل ارتفعت مستويات الكالسيتونين الأسـاسـيـة العادية عندهم إلى مدى عال، بعد الاختبارات الاستفزازية [٦١] . ويزداد التكهن سـوءاً عـنـد المرضى الذين لم تكن لديهم أدلة سريرية على وجود س د ل، ولكن مستويات الـكـالـسـيـتونين الأساسية في البلازما كانت مرتفعة عندهم؛ وأيضاً عند المصابين بـ س د ل

سريري واضح، الذين لديهم مستويات أساسية مرتفعة من الكالسيتونين. ومن العوامل الأخرى إضافة إلى امتداد رقعة المرض، التي تؤثر في التكهن، الحقيقة بأن مرضى أ ص م نوع ٢أ MEN type 2a ، المصابين بـ س د ل راجع أو متبق recurrent or residual ، يعيشون مدة أطول (حوالي ٦ سنوات) من مرضى أ ص م نوع ٢ب ذوي مرحلة متماثلة (حوالي سنتان). وتنبىء الفترة الكامنة بين المعالجة الأولية والرجعة، عن تكهن أفضل، كلما كانت أطول، (مثلا: إذا كانت الفترة الكامنة ١٠ سنوات، كان البقاء ٩ سنوات)[٢٣]. وتكهن المرضى الأكبر سناً المصابين بمرض اكثر امتداداً، أسوأ كما هو متوقع. و يكون البقاء بعد ٥ سنوات، إذا وجدت نقيلات سرطانية في العقد الليمفاوية، ٥٠٪، بينما يكون ٨٥٪ إذا كانت العقد سلبية. وفيما يلي العوامل التي تؤثر في التكهن:

تكهن مؤات favorable	تكهن سيء unfavorable
آفة مستترة occult lesion	آفة كبيرة
ورم يمكن استئصاله	ورم لا يمكن استئصاله
سن المريض المبكرة	سن المريض المتقدمة
عقد سلبية	عقد إيجابية
عائلي، أو أ ص م، نوع ٢أ	فرادي، أو أ ص م، نوع ٢ ب
التوزيع المتجانس لخلايا ك	التوزيع المتباين لخلايا ك
غياب النقيلات	وجود نقيلات بعيدة

وقد نشر ليبمان Lippman وزملاؤه[٣٨]، مؤخراً عن مرضى س د ل، لديهم أورام ذات نمط اصطباغي مناعي متباين للكالسيتونين a heterogenous immuno-staining pattern for CT، ولها عدوانية أشد بكثير، مما يوجد لدى مرضى متماثلي المرحلة، ومصابين بأورام لبية، ذات نمط اصطباغي أكثر تجانساً. و يبدو أن هذا صحيح بالنسبة لكل من الورم داخل الدرقية، و بالنسبة للآفات النقيلية. وقد أوحت دراساتهم بأنه من الممكن أن يعكس نمط اصطباغ الكالسيتونين، المسارات المختلفة لمرضى س د ل، و بأن نمط الاصطباغ والمسار المرضي يمكن أن يختلفا كثيراً في العائلة الواحدة أيضاً. وكان كل مرضاهم الأحد عشر المصابين بأورام لبية، اصطباغ الكالسيتونين فيها شديد ومتجانس، بصحة جيدة بعد فترة متابعة امتدت من ٦ أشهر إلى ١٦



(ب) (أ)

الشكل ٤ ـ ٤

صورة مجهرية لدراستين بالكيمياء الخلوية المناعية (يبدو الكالسيتونين كصبغة سيتو بلازمية قاتمة) من أ ـ مريض عنده اصطباغ كالسيتونين متجانس، ب ـ مريض مصاب بمرض نقيلي في الكبد واصطباغ الكالستونين عنده متباين ومتناثر (السهمين).

From Lippman S.M, et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 54:233, 1982, The Williams and Wilkins Co.

سنة (الشكل ٤ ــ ٤أ). و بالمقابل توفي ٥ من ٦ مصابين بأورام اصطباغ الكالسيتونين فيها بؤري أو متفرق، خلال ٦ أشهر إلى ٥ سنوات. وكان المريض السادس مصاباً بنقيلات في الكبد، وكان مستوى الكالسيتونين البلازمي المستفز عنده مرتفعاً (الشكل ٤ ــ ٤ب). إن هذه المعلومات تساعد الجراح والمعالج السريري في اختيار المعالجة المناسبة لهؤلاء المرضى إذا تأيدت هذه التقارير بدراسات أخرى.

ملخص SUMMARY

إذا أريد وضع هذه المعلومات في مكانها المناسب، يجب الانتباه إلى أن المريض الذي لديه تاريخ سرطان درقي لبي (س د ل) عائلي، أو إلى أن المصاب بعقيدات درقية في جانبي الدرقية، خصوصاً إذا كانت متكلسة وتقع بين الجزأين الأوسط والأعلى للفصين

الجانبيين، يحتمل أن يكون مصاباً بـ س د ل . ويجب تقييم المرضى الآخرين الذين لديهم مستويات مرتفعة من الكالسيتونين، بدقة، بواسطة الاختبارات الاستفزازية؛ والمستوى الناتج عن الكالسيوم والبنتاجسترين مجتمعين، أفضل اختبار على الأغلب، لأن النتائج السلبية الخاطئة نادرة [٤٠] . ومن الضروري في بعض الأحيان إجراء قسطرة انتقائية selective catheterisation لوريد الدرقية السفلي، ووريد محيطي، في آن واحد، في أثناء إجراء الاختبارات الاستفزازية، لتحديد مصدر الكالسيتونين، ووضع التشخيص بشكل حاسم [٦١] .

وبالرغم من إمكانية قياس مستويات الكالسيتونين عند مرضى لا يوجد لديهم س د ل متبق، بعد استئصال الدرقية الكامل، فإن المستويات المرتفعة توحي بوجود ورم متبق . ويوصى بإجراء تسليخ العقد node dissection، من الرقبة إذا لم يسبق إجراؤه، إضافة إلى استئصال كل العقد في وسط الرقبة بين الرغامى (القصبة الهوائية) والغمدين السباتيين carotid sheaths، لأن العقد الموضعية مصابة لدى ٢٥٪ إلى ٧٥٪ من المرضى وقت استئصال الدرقية الكامل [٤، ١١، ١٩، ٣٣] . وقد ذكر ميلفين Melvin وميللر Miller وتاشيان Tashjian [٤٠] ، إصابة العقد الليمفاوية في الرقبة لدى حوالي ٥٠٪ من المرضى، حتى إذا كانت أحجام الأورام الأولية ميليمتراً واحداً، أو أقل من ذلك .

إن استقصاء أفراد عائلة مريض بـ س د ل أمر الزامي . فإذا كان مستطاعاً تشخيص هؤلاء المرضى عندما يكون الورم مجهريا، أو عندما يكون لديهم فرط تنسج خلايا ك C cell hyperplasia، يكون استئصال الدرقية شافياً في ذلك الوقت . ويجب في أثناء العملية الجراحية، فحص الغدد الدريقية بدقة ووضع علامات عليها، حتى يمكن تحديدها بسهولة إذا نشأ عندهم فرط دريقي hyperparathyroidism في المستقبل .





REFERENCES

1. Baylin, S.B.: Medullary carcinoma of the thyroid gland, Surg. Clin. North Am. 54:309-323, 1974.
2. Baylin, S.B., and Wells, S.A.: Management of hereditary medullary thyroid carcinoma, Clin. Endocrinol. Metab. 10:367-378, 1981.
3. Becker, K.L., et al.: Calcitonin heterogeneity in lung cancer and medullary thyroid cancer, Acta Endocrinol. 89:89-99, 1978.
4. Becker, K.L., et al.: The surgical implications of hypercalcitonemia, Surg. Gynecol. Obstet. 154:897-908, 1982.
5. Bell, N.H.: Effects of glucagon, dibutyryl cyclic 3',5'-adenosine monophosphate, and theophylline on calcitonin secretion in vitro, J. Clin. Invest. 49:1368-1373, 1970.
6. Birge, S.J., and Avioli, L.V.: Glucagon-induced hypocalcemia in man, J. Clin. Endocrinol. Metab. 29:213-218, 1969.
7. Block, M.A., et al.: Familial medullary carcinoma of the thyroid, Ann. Surg. 166:403-412, 1967.
8. Block, M.A., et al.: Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma, Arch. Surg. 115:142-148, 1980.
9. Bussolatti, G., and Pearse, A.G.E.: Immunofluorescent localization of calcitonin in the "C" cells of the pig and dog thyroid, J. Endocrinol. 37:205-209, 1967.
10. Care, A.D., Bell, N.H., and Bates, R.F.L.: The effects of hypermagnesemia on calcitonin secretion in vivo, J. Endocrinol. 51:381-386, 1971.
11. Chong, G.C., et al.: Medullary carcinoma of the thyroid gland, Cancer 35:695-704, 1975.
12. Clark, M.B., et al.: A radioimmunoassay for human calcitonin M, Lancet 2:74-77, 1969.
13. Clark, O.H.: Thyroid nodules and thyroid cancer: surgical aspects, West. J. Med. 133:1-8, 1980.
14. Clark, O.H., et al.: Hypercalcemia and hypergastrinemia in iodine-deficient rats, Surgery 83:626-632, 1978.
15. Coombes, R.C., et al.: Plasma immunoreactive calcitonin in patients with non-thyroid tumors, Lancet 1:1080-1083, 1974.
16. Copp, D.H., et al.: Evidence for calcitonin: a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium, Endocrinology 70:638-649, 1962.
17. Corwin, T.R.: Medullary carcinoma of the thyroid, Surg. Gynecol. Obstet. 138:453-458, 1974.
18. DeCourcy, J.L., and DeCourcy, C.B.: Pheochromocytoma and the general practitioner, Cincinnati, 1952, Barclay Newman, p. 90.
19. Deftos, L.J., et al.: Simultaneous ectopic production of parathyroid hormone and calcitonin, Metabolism 25:543-550, 1976.
20. DeLellis, R.A., et al.: Calcitonin and carcinoembryonic antigen as tumor markers in medullary thyroid carcinoma, Am. J. Pathol. 70:587-594, 1978.
21. Didolkar, M.S., and Moore, G.E.: Hormone-dependent medullary carcinoma of the thyroid, Am. J. Surg. 128:100-103, 1974.
22. Dunn, E.L., Nishiyama, R.H., and Thompson, N.W.: Medullary carcinoma of the thyroid gland, Surgery 73:848-858, 1973.
23. Editorial: Radiological aspects of familial medullary carcinoma of the thyroid, Br. Med. J. 17:569-570, 1974.
24. Fawell, W.N., and Thompson, G.: Nutmeg for diarrhea of medullary carcinoma of thyroid, N. Engl. J. Med. 289:108-109, 1973.
25. Fletcher, J.R.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland, Arch. Surg. 100:257-262, 1970.
26. Gordon, P.R., Huvos, A.G., and Strong, E.W.: Medullary carcinoma of the thyroid gland, Cancer 31:915-924, 1973.
27. Goretzki, P.E., et al.: TSH binding and adenylate cyclase responsiveness in target and non-target tissue, Ann. Endocrinol. Abst. 141, 1981.
28. Gottlieb, J.A., and Hill, C.S.: Chemotherapy of thyroid cancer with Adriamycin, N. Engl. J. Med. 290:193-197, 1974.
29. Graze, K., et al.: Natural history of familial medullary thyroid carcinoma; effect of a program for early diagnosis, N. Engl. J. Med. 299:980-985, 1978.
30. Greenfield, L.D., et al.: The role of radiation therapy in the treatment of medullary thyroid carcinoma, Contemp. Surg. 18:59-72, 1981.
31. Hazard, J.B., Hawk, W.A., and Crile, G., Jr.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity, J. Clin. Endocrinol. 19:152-161, 1959.
32. Hellman, D.E., et al.: Radioiodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid, J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:451-455, 1979.
33. Hill, C.S., Jr., et al.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland, Medicine 52:141-171, 1973.
34. Hirsch, P.F., Gauthier, G.F., and Munson, P.L.: Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats, Endocrinology 73:244-252, 1963.
35. Horn, R.C., Jr.: Carcinoma of the thyroid: description of a distinctive morphological variant and report of seven cases, Cancer 4:697-707, 1951.
36. Husain, M., et al.: Failure of medullary carcinoma of the thyroid to respond to doxorubicin therapy, Horm. Res. 9:22-25, 1978.
37. Lee, J.C., Parthemore, J.G., and Deftos, L.J.: Immunochemical heterogeneity of calcitonin in renal failure, J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:528-533, 1977.
38. Lippman, S.M., et al.: The prognostic and biological significance of cellular heterogeneity in medullary thyroid carcinoma: a study of calcitonin, L-dopa, dicarboxylase, and histaminase, J. Clin. Endocrinol. Metab. 54:233-240, 1982.

39. Manning, P.C., Jr., et al.: Pheochromocytoma, hyperparathyroidism, and thyroid carcinoma occurring coincidentally: report of a case, N. Engl. J. Med. 268:68-72, 1963.
40. Melvin, K.E.W., Miller, H.H., and Tashjian, A.H., Jr.: Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay, N. Engl. J. Med. 285:1115-1120, 1971.
41. Normann, T., et al.: Medullary carcinoma of the thyroid in Norway: clinical course and endocrinological aspects, Acta Endocrinol. 83:71-85, 1976.
42. Pearse, A.G.E.: The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin, Proc. R. Soc. Lond. (Biol.) 164:478-487, 1966.
43. Rasmusson, B., and Hansen, H.S.: Treatment of medullary carcinoma of the thyroid, Acta Radiol. Oncol. 18:521-534, 1979.
44. Roos, B.A., et al.: Calcitonin secretion by monolayer cultures of human C cells derived from medullary thyroid carcinoma, Endocrinology 97:39-45, 1975.
45. Rossi, R.L., et al.: Nonfamilial medullary thyroid carcinoma, Am. J. Surg. 139:554-560, 1980.
46. Russell, C.F., et al.: The surgical management of medullary thyroid carcinoma, Ann. Surg. 197:42-48, 1983.
47. Schimke, R.N., and Hartmann, W.H.: Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: a distinct genetic entity, Ann. Intern. Med. 63:1027-1039, 1965.
48. Sipple, J.H.: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland, Am. J. Med. 31:163-166, 1961.
49. Steiner, A.L., Goodman, A.D., and Powers, S.R.: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism, and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasm, type 2, Medicine 47:371-409, 1968.
50. Steinfeld, A.D.: The role of radiation therapy in medullary carcinoma of the thyroid, Radiology 123:745-746, 1977.
51. Stephanas, A.V., et al.: Medullary thyroid carcinoma: importance of serial serum calcitonin measurement, Cancer 43:825-837, 1979.
52. Tashjian, A.H., Jr., et al.: Immunoassay of human calcitonin: clinical measurement, relation to serum calcium, and studies in patients with medullary carcinoma, N. Engl. J. Med. 283:890-895, 1970.
53. Telenius-Berg, M.: Diagnostic studies in medullary carcinoma of the thyroid, Acta Med. Scand. [Suppl.] 597:1-60, 1977.
54. Tubiana, M.: External radiotherapy and radioiodine in the treatment of thyroid cancer, World J. Surg. 5:75-84, 1981.
55. Venables, G.S., Evered, D., and Hall, R.: Nutmeg poisoning, Br. Med. J. 1:96, 1976.
56. Wahner, H.W., Cuello, C., and Aljure, F.: Hormone-induced regression of medullary (solid) thyroid carcinoma, Am. J. Med. 45:789-794, 1968.
57. Wells, S.A., Jr., Cooper, C.W., and Ontjes, D.A.: Stimulation of thyrocalcitonin secretion by ethanol in patients with medullary thyroid carcinoma: an effect apparently not mediated by gastrin, Metabolism 24:1215-1219, 1975.
58. Wells, S.A., Jr., and Norton, J.A.: Medullary carcinoma of the thyroid and multiple endocrine neoplasm II syndromes. In Friessen, S.R., and Bolinger, R.E., editors: Surgical endocrinology clinical syndromes, Philadelphia, 1978, J.B. Lippincott Co. pp. 287-301.
59. Wells, S.A., Jr., et al.: The early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland in patients with multiple endocrine neoplasms, type II, Ann. Surg. 182:362-370, 1975.
60. Wells, S.A., Jr., et al.: Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland, Ann. Surg. 188:139-141, 1978.
61. Wells, S.A., Jr., et al.: Thyroid venous catheterization in the early diagnosis of familial medullary thyroid carcinoma, Ann. Surg. 196:505-511, 1982.
62. Williams, E.D.: A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma, J. Clin. Pathol. 18:288-292, 1965.
63. Williams, E.D.: Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid, J. Clin. Pathol. 19:114-118, 1966.
64. Williams, E.D.: Medullary carcinoma of the thyroid. In DeGroot, L.J., et al., editors: Endocrinology, New York, 1979, Vol. 2, Grune & Stratton, pp. 777-792.
65. Williams, E.D., Brown, C.L., and Doniach, I.: Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid, J. Clin. Pathol. 19:103-113, 1966.
66. Wolfe, H.J., and DeLellis, R.A.: Familial medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia, Clin. Endocrinol. Metab. 10:351-365, 1981.
67. Wolfe, H.J., et al.: C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma, N. Engl. J. Med. 289:437-442, 1973.
68. Woolner, L.B., et al.: Classification and prognosis of thyroid carcinoma, Am. J. Surg. 102:354-387, 1961.



الباب الخامس

الفرط الدرقي

HYPERTHYROIDISM

الفَــرط الـدرقـيّ
HYPERTHYROIDISM

إنّ الطرق المستعملة حالياً في معالجة المفرطين درقياً هي، أدوية مضادة الدرقية واليود المشع أو الجراحة. ولكل طريقة فوائدها وعيوبها ومضاعفاتها، وبما أنّ سبب فرط الدرقية لا يزال مجهولاً، تبقى كل العلاجات تجريبية. وتشمل معالجة فرط الدرقية المثلى:

١ ـ السيطرة السريعة على المرض.

٢ ـ نسبة مراضة ووفاة متدنية.

٣ ـ العودة إلى الحالة السوية درقياً.

٤ ـ تكاليف معقـولة.

ولا تفي أي معالجة بكل هذه الأغراض. ويبدو أن انتقاء الأسلوب العلاجي المناسب للمريض يوفر أفضل طريقة لمعالجته. مثال ذلك، انّ أدوية مضادة الدرقية قلّما تشفي مرضى الدراقات التي تزن أكثر من ١٠٠غم، أو مرضى الدراقات الكبيرة التي يفشـل حجمهـا في الضمور استجابة إلى أدوية مضادة الدرقية. فمعالجة مثل هؤلاء المرضى بأدوية مضادة الدرقية ليست عملية. كما يجب عدم استعمال اليود المشع، عن طيب خاطر، في معالجة سيدة مفرطة درقياً في أثناء الحمل، ويجب ألا يوصى باستئصال الدرقية دون الكامل، لمعالجة دراق منتشر صغير، لدى مريض مسن، عانى مؤخراً من احتشاء عضلة القلب myocardial infarction.

الأسباب والعوامل الإمراضية CAUSES AND PATHOGENIC FACTORS

ينتـج فرط الدرقية عن ارتفاع مستوى الهورمون الدرقي في مجرى الدم. وأكثر الأسباب الشائعة هي، الدراق السمي المنتشر (مرض جريفز Graves' disease، والغدومات السمية toxic adenomas ، أو الدراق السمي متعدد العقيدات (مرض بلامر Plummer's disease). ومن الأسباب الأخرى النادرة، أورام الأرومة الغاذية trophoblastic tumours (الحمـل العنقودي، وسرطان المشيمة choriocarcinoma ، وســرطانـات معيــنة في الخصــية)، التـي تفـرز موجـهة قنـد بشـرية human chorionic gonadotropin لها خصــائص الموجهة الدرقية TSH [١٤٨]، وأورام

نخامية تفرز الموجهة الدرقية، والتهاب الدرقية (تحت الحاد، والحاد، أو الصامت)، والسمية الدرقية المفتعلة factitious thyrotoxicosis ، والنقيلات الفعالة functioning metastases من سرطانات الدرقية، وشتراما المبايض struma ovarii *. ويسبب بعض حالات الفرط الدرقي، استهلاك الهورمون الدرقي العالي، وزيادة تحرير هورمون الدرقية من الغدة نتيجة إيذائها (التهاب الدرقية تحت الحاد أو الحاد) أو بعد العلاج باليود المشع.

وبالرغم من أنّ منشأ مرض جريفز لا يزال غامضاً، فإنّ الأدلة الحالية توحي بأنه اضطراب مناعي ذاتي ناتج عن جلوبيولينات مناعية منبهة stimulating immunoglobulins ، تتكوّن استجابة لمستضد antigen من الدرقية[١٨٨،٢٠٩]. ويبدو أنّ جلوبيولينات المناعة هذه، ذات النسائل المتعددة polyclonal ، تتجه إلى مستقبلات الموجهة الدرقية TSH ، التي يمكن كشفها بمقايسات مستقبلات شعاعية radioreceptor assays خاصة[٢٣،٨٥]. وقد يتسبب مرض جريفز أيضاً عن خلل في الرقابة المناعية immune surveillance [٨٩،٢٠٢].

وتوجد جلوبيولينات مناعية منبهة للدرقية (ج م م د) thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI) ، لدى معظم المصابين بمرض جريفز الفعال، وتعتبر ج م م د، وليس منبه الدرقية طويل المفعول (م د ط م) long standing thyroid stimulator (LATS) ، سبب مرض جريفز على الإغلب، لأن لدى ٦٠٪ فقط من مرضى جريفز م د ط م LATS. وقد ذكر أدامز وكينيدي[٢] أنّ جلوبيولينات مناعية تشبه م د ط م LATS كثيراً، من مصل لا يحتوي على الأخير، تنبه درقية الانسان، ولا تنبه درقية الفأر، عندما استعملت مقايسة ماكينزي McKenzie assay. وقد تبيّن أنّ واقي م د ط م LATS protector هذا، خاص بدرقية الانسان، وأنه موجود لدى المصابين بمرض جريفز. إلّا أنّ ج م م د TSI ، أكثر حساسية وخصوصية، وتنسجم بشكل أفضل مع نشاط الفرط الدرقي. وهكذا ذكرت التقارير أنّ ج م م د TSI انخفضت إلى المستويات العادية، عند حوالي ٥٠٪ من المرضى المعالجين بأدوية مضادة الدرقية، أو باليود المشع، وعند ٨٣٪ بعد استئصال الدرقية دون الكامل

* انظر المراجع ٦٥، ٩٧، ١١٠، ١٦٠، ١٨٩، ٢٠٠، ٢١٧.

بنجاح[149]. وليس معروفاً، في هذا الوقت، سبب ارتفاع ج م د TSI عند المصابين بمـرض جريفـز الفعـال، إلاّ أنّـه تبـيّن من الـدراسـات العـائلية، أنّ هنـاك علاقة بين مرض جريفز، وجهاز مستضد الخلية البيضاء البشرية human leukocyte antigen system (HLA)، وأكثـر المرضى استعداداً للإصابة بالمرض، هم الذين يمتلكون مستضد خلية بيضاء معيّناً (HLA antigen DW3) [50،134].

وكان يعتقد في وقت من الأوقات، أنّ فرط الدرقية ينتج عن زيادة تنبيه الجهاز الودي sympathetic system، عند بعض المرضى. إلاّ أنّ استئصال الودي في الرقبة، واستئصال الكظرية adrenalectomy، أو نزع أعصابها، فشلت في تخفيف الأعراض السمية عند هؤلاء المرضى[29،90،134]. وفي الحقيقة، لا تستطيع زيادة الكاتيكولامينات، إحداث ظواهر مرض جريفز غير الدرقية، مثل جحوظ العينين، والوذمة المخاطية أمام الساق pretibial myxedema، بالرغم من أنّ أعراضاً عديدة لزيادة هورمون الدرقية يمكن إحصارها، بكابح بيتا B blocker، البروبرانولول.

وإحدى النظريات الأخرى المتعلقة بسبب الفرط الدرقي، هي أنه ينتج عن شذوذ في الجهاز الوطائي النخامي التجاوبي hypothalamic-pituitary feedback system. إلاّ أنّ ما يعرف الآن، هو أنّ مستويات الموجهة الدرقية TSH منخفضة (مكبوتة)، لدى المصابين بفرط الدرقية، كما أنّ استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين TRH مكبوتة، وأنّ استئصال النخامية فشل في تصحيح كل من الفرط الدرقي والاعتلال العيني لمرض جريفز.

الظواهـر السـريرية للفـرط الدرقـي (الجدول ٥ ـ ١)

CLINICAL MANIFESTATIONS OF HYPERTHYROIDISM

يحتمل أن تكون الظواهر السريرية لفرط الدرقية طفيفة أو شديدة، وهي تنزع مثل باقي الاضطرابات الصماء، نحو فترات من السورات والهدءات exacerbations and remissions. ولا يشكو بعض المصابين بمرض جريفز من تأثيرات ارتفاع مستويات هورمون الدرقية حسب، وإنما يشكون أيضاً من ظواهر مرضية غير درقية، مثل جحوظ العينين، ووذمة مخاطية أمام الساق pretibial myxedema، وتعجر الأصابع الدرقي thyroid acropachy، (الشكل ٥ ـ ١، أ إلى هـ).

الجدول ٥ ـ ١

نسبة الأعراض والعلامات في السمية الدرقية لدى ٢٤٧ مريض*

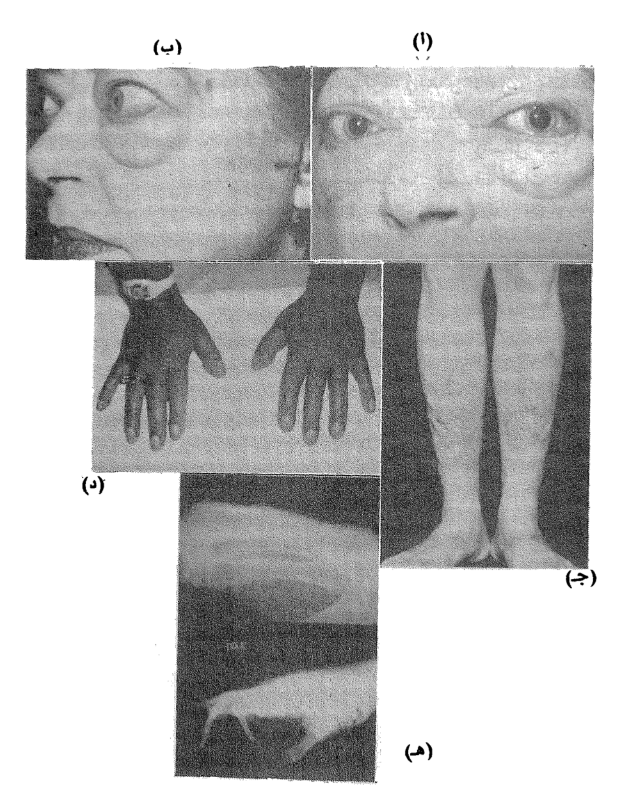
الأعراض	٪	العلامات	٪
العصبية	٩١	دراق	١٠٠
فرط التعرق	٩١	تسرع القلب	١٠٠
قلة تحمل الحرارة	٨٩	تغيرات جلدية	٩٧
الخفقـــان	٨٩	رعاش (رعشة)	٩٧
التعب	٨٨	لغط bruit درقي	٧٧
نقصان الوزن	٨٨	علامات عينية	٧١
تسرع القلب	٨٢	مرض قلبي درقي	١٥
ضيق التنفس	٧٥	رجفان أذيني	١٠
الضعف العام	٧٠	تضخم الطحال	١٠
زيادة الشهية	٦٥	تثدي الذكورة	١٠
شكاوى عينية	٥٤	حمامى راحي	٨
تورم الساقين	٣٥	palmar erythema	
زيادة مرات التبرز	٣٣		
إســـهال	٢٣		
عدم تغير الوزن	١٣		
فقدان الشهية	٩		
زيادة الوزن	٢		

* من Williams, R.H.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 6;1-12, 1946

وأكثر الأعراض الشائعة هي: العصبية الزائدة، وقلة تحمّل الحرارة، والتعرّق الزائد، ونقصان الوزن. وأكثر العلامات البدنية شيوعاً هي الدراق، وتسارع القلب، والتغيرات الجلدية، والـرعشة. وقد توجد لدى بعض المرضى، خصوصاً المسنين منهم، بضعة أعراض تقليدية، أو لا توجد لديهم أية أعراض (فرط درقي خامل)[٣١،٩٦،١٩٣].

الجـلد والأطـراف Skin and extremities

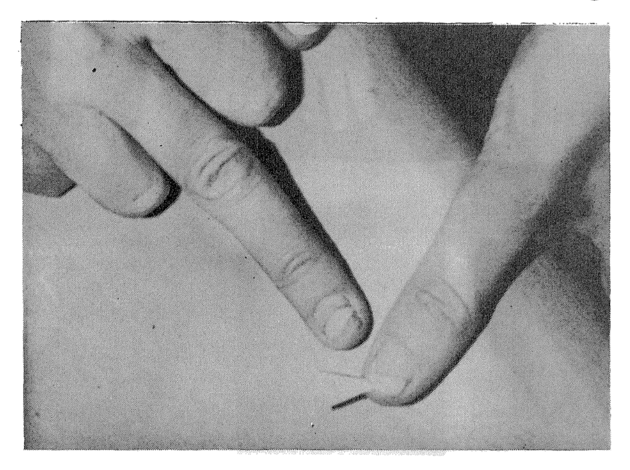
إنّ الجلد في مرض فرط الدرقية حار ورطب، بصورة نموذجية، مع ملمس ناعم رقيق كالحرير. وتحدث في بعض الإحيان عند المريض وذمة مخاطية أمام الساق، وتمتاز بجلد قاس، سميك، متوذم edematous على الوجه الأمامي لأسفل الساق. ويوجد لدى بعض المرضى أحياناً، حكة وشرى urticaria ، وحمامى (طفح) في الراحة



الشكل ٥ ـ ١

أ، ب ـ اعتلال عيني مرتشح شديد مع وذمة حول الحجاج وذمة الملتحمة. ج ـ وذمة مخاطية أمام الساق ترى فيها الآفات المميزة التي تشبه النقوش على سطح الساق والآفات غير المميزة التي تشبه الأورام على القدم. د ـ تعجر الأصابع الدرقي مع انتفاخ الأنسجة الرخوة في أقاصي الأصابع، هـ ـ يرى في الصورة الشعاعية تكوين عظم جديد تحت السمحاق (بإذن من د. فرانسيس س. جرينسبام).

palmar erythema [٢١٩]. ويمكن أن يحدث عند بعض المرضى، خصوصاً السود منهم، زيادة في انصباغ الجلد مما يجعله داكناً أكثر[١٤٧]. كما يوجد في بعض الأحيان، تخططات طولية في الأظافر، مع سطح منبسط، وانفصال في طرف الظفر القاصي من فراشه (انفكاك ظفري onycholysis أو أظافر بلامر Plummer's nails) [١٢٤] (الشكل ٥ ـ ٢). وقد يشكو المرضى من صعوبة الاحتفاظ بنظافة أظافرهم. وتنصرف تغيرات الجلد والأطراف هذه عادة، عندما يعالج الفرط الدرقي بنجاح. ويحدث لدى الندرة من المرضى تعجر clubbing في أصابع اليدين والقدمين (تعجر الأصابع الدرقي thyroid acropachy)، وذلك بسبب تكوين عظم جديد[١٠٠] (الشكل ٥ ـ ١، ج و هـ).



الشكل ٥ ـ ٢

مثال متقدم للانفكاك الظفري (أظافر بلامر). وهذه العملية أوضح ما تكون في الاصبع الرابع من كل يد. ينحو الطرف الحر من الاظفر إلى الانفصال عن فراش الظفر و ينتج عن ذلك عدم انتظام مكان التحام الظفر مع فراشه. (بإذن من د. فرانسيس س. جرينسبام).

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system

إنّ أكثر الظواهر القلبية الوعائية تكراراً في فرط الدرقية، هي الخفقان، وتسارع القلب، وعسر التنفس. ويحدث الرجفان الليفي الأذيني auricular fibrillation (AF) عند حوالي ١٠٪ - ٢٠٪ من المرضى، ويشيع كثيراً بعد سن الأربعين[١٠٤،١١٥]. ويحدث لدى بعض المرضى هبوط (قصور) قلب احتقاني، أو ذبحة صدرية[١٠٤]. وليس هناك عادة، تخطيط قلب خاص برغم حدوث درجات متباينة من إحصار القلب heart block عند ٣٪ - ٣٠٪ من المرضى، وقد يحتاج بعض المرضى إلى إنظام القلب cardiac pacing[٤٥،١٧٥].

ويحدث لدى مفرطي الدرقية زيادة في حجم الدم، وزيادة في النتاج القلبي cardiac output ، وانخفاض في المقاومة المحيطية peripheral resistance ، مما يسبب ضغط نبض واسعاً. وتستعمل أدوية مضادة الادرينالين بحذر شديد، لأنّ القلب القاصر يعتمد على الكاتيكولامينات[١١٦]. ويجب الامتناع عن محاولة عكس اللانظمية فوق البطينية supraventricular arrhythmias عند مفرطي الدرقية، لأنّ ٣٠٪ إلى ٧٠٪ منهم يتحولون تلقائياً إلى النظم الجيبي sinus rhythm العادي، بعد العودة إلى الحالة السوية درقياً[١٠].

الجهاز العصبي العضلي Neuromuscular system

إنّ زيادة العصبية، وعدم القدرة على التركيز، وعدم الاستقرار العاطفي والرعشة الخفيفة، ظواهر سريرية تتكرّر كثيراً في الفرط الدرقي. ويحتمل أن يحدث تعب وضعف عضلي في مجموعات العضلات الأدنى proximal ، ولكنها قلّما تضمر[١٠،١٣١،١٦٦،١٧٦]. وتكون المنعكسات الوترية العميقة سريعة، ومرحلة ارتخائها قصيرة. ومن الظواهر النادرة لفرط الدرقية داء الرقص والكنع choreoathetosis [٨٣]، والخلل الوظيفي في النخاع المستطيل bulbar dysfunction[٩٥].

وقد يشفى المريض من الإعتلال العضلي الناشىء عن الفرط الدرقي، لذلك يجب أخذ الفرط الدرقي بعين الاعتبار، كسبب محتمل لهذه الحالة. ويعاني بعض مرضى الفرط الدرقي (حوالي ١٪)، من الوهن العضلي الوخيم myasthenia gravis ، وبالمقابل، يرافق الفرط الدرقي حوالي ٥٪ من مرضى الوهن العضلي الوخيم[١٥١]. ومن

الحالات العصبية العضلية الأخرى التي ترافق الفرط الدرقي، حالة الشلل الدوري periodic paralysis ، التي يكثر تدني البوتاسيوم الدموي فيها، وهي أكثر شيوعاً عند الرجال الشرق آسيويين[79،137]. وتتوقف نوبات الشلل بعد معالجة تدني البوتاسيوم الدموي والفرط الدرقي، وتقلل المعالجة بالبروبرانولول والبوتاسيوم عدد نوبات الشلل.

الجهاز الهضمي Gastrointestinal System

إنّ أكثر الأعراض الشائعة في الجهاز الهضمي عند مرضى فرط الدرقية، هو نقصان الوزن بالرغم من شراهة الأكل، وزيادة عدد مرات التبرّز. وتصل نسبة التغوّط الشحمي steatorrhea إلى ٢٥٪ من هؤلاء المرضى[146]. وحركة الأمعاء عندهم نشطة، ووقت العبور فيها قصير. وقد يحدث لدى مرضى الفرط الدرقي الشديد، خلل وظيفي في الكبد، ولكنه يندر أن يكون مؤلماً أو مصحوباً باليرقان[99]. والتغجيرات الوحيدة التي تظهرها خزعة الكبد عادة، هي تغيرات طفيفة عامة[37،99].

الجهاز التناسلي Reproductive system

يوجد عادة، لدى السيدات المصابات بفرط الدرقية، شحة في الحيض أو انقطاعه أحياناً[36]. ويحدث أيضاً خلل في الخصوبة عند بعض منهن[7]. ومن ناحية ثانية، إنّ الخصوبة والقدرة على الجماع طبيعية عند الرجال عادة، بالرغم من ضعف الشبق (الشهوة الجنسية) عندهم. ويحدث تثدي الذكور gynecomastia لدى ١٠٪ ـ ٤٠٪ من الرجال، ولعل السبب في ذلك، هو تحويل هورمونات الذكورة (الأندروجينات) إلى هورمونات الأنوثة (الأستروجينات)[28].

جهاز تكوّن الدم والجهاز الشبكي البطاني

Hematopoietic and reticuloendothelial system

إنّ مكداس الدم hematocrit ، والهيموجلوبين، وتعداد خلايا الدم الحمراء الكلي، طبيعية عادة عند المفرطين درقياً، ورغم ذلك يعاني ١٪ من مرضى جريفز، من فقر الدم الوبيل pernicious anemia [35،56،6]. وتعداد الخلايا البيضاء الكلي طبيعي عادة في فرط الدرقية، وقد ينخفض أحياناً حيث يكون مصحوباً بزيادة في حدوث تكثر الليمفاويات lymphocytosis [15،86]. ومن المهم تسجيل تعداد الكريات البيضاء قبل المعالجة بأدوية مضادة الدرقية، لأنها يمكن أن تسبّب انخفاضاً في تعداد الكريات

البيضاء الكلي، مع قلة المحببات في الدم granulocytopenia [١٧٢]. ويحدث في بعض الأحيان، تضخّم في العقد الليمفاوية، عند المصابين بمرض جريفز[١٢٠]، بالاضافة إلى تضخّم الطحال[٢١٠]، أو الغدة السعترية thymus [٢٠١]. أمّا جهاز التجلّط وتعداد الصفيحات platelets فانهما طبيعيان عادة، إلاّ أنّ فاقة الصفيحات الدموية thrombocytopenia ، أو زيادة طول وقت التجلّط يمكن أن تحدث عند بعض المرضى الفريدين[١٢].

تشخيص فرط الدرقية DIAGNOSING HYPERTHYROIDISM

هناك أعراض وعلامات واضحة لزيادة هورمون الدرقية عند معظم مرضى الفرط الدرقي، وليس التأكد من التشخيص بالفحوصات المخبرية صعباً. إلاّ أنه أكثر صعوبة في بعض المرضى، خصوصاً المسنّين منهم، بسبب قلّة أو انعدام الأعراض التقليدية، (على الغالب رجفان ليفي أذيني AF [٣١،٩٦،١٩٣]. ويعاني معظم (أكثر من ٩٠٪) مرضى فرط الدرقية في مناطق كفاية اليود، من مرض جريفز، إلاّ أنّ الأسباب الأخرى يجب أخذها بعين الاعتبار (الجدول ٥ ـ ١).

وتشمل الفحوصات التي تجرى لوضع تشخيص الفرط الدرقي، ت٤ المصلي، ومنسب ت٤ T4 index ، أو قبط ت٣ الراتيني resin T3 uptake (RT3U) ، وتركيز ت٣، وقبط اليود المشع RAIU في ٢٤ ساعة. وفي بعض الحالات الصعبة يكون من الضروري إجراء اختبار محررة التيروتروبين TRH stimulation test (استجابة الموجهة الدرقية TSH إلى ٢٠٠ ميكروغم من محررة التيروتروبين)، واختبار كبت ت٣ T3 suppression test ، وتركيز الجلوبيولينات المناعية منبهة الدرقية (ج م د TSI) ، وعيارات أجسام مضادة الدرقية (مضادة الجسيم الصغري antinicrosomal antibody ومضادة جلوبيولين الدرقية antithyroglobulin antibody) ، ومستوى الموجهة الدرقية TSH.

إنّ تركيز ت٤ المصلي، إذا قيس بواسطة طريقة ربط البروتين التنافسي competitive protein binding ، أو بمقايسة مناعية شعاعية radioimmunoassay ، مرتفع عند معظم مرضى فرط الدرقية. إنّه اختبار نوعي specific ، وحساس، ودقيق، ولا يتأثر باليود الدموي. إلاّ أنّ مستويات ت٤ المصلية قد تكون مضللة، خصوصاً عند

مرضى لديهم مستويات مصلية مرتفعة من جلوبيولين رابط التيرونين TBG (على الغالب نتيجة تناول الاستروجين، أو الحمل)، وعند مرضى لديهم مستويات منخفضة من جلوبيولين رابط التيرونين (غالباً بسبب مرض كبدي أو اعتلال كلوي فاقد للزلال)، وعند مرضى انسمام ت٣ (مرضى السمية الدرقية، الذين لديهم مستويات مصلية مرتفعة من ت٣، ولكن تركيز ت٤ وتركيز الزلال عاديان عندهم)[١١١]. إنّ المعايير المستعملة في تشخيص انسمام ت٣ هي:

١. ظواهر فرط درقي سريرية
٢. ارتفاع مقدار ت٣ المصلي
٣. مقادير عادية لكل من ت٤، ومنسب ت٤، وقبط ت٣ الراتيني
٤. مستويات عادية من زلالات ربط التيرونين
٥. اختبار شاذ لمحررة التيروتروبين، أي عدم ارتفاع الموجهة الدرقية TSH استجابة إلى محررة التيروتروبين TRH.

وتستعمل معظم المختبرات قبط ت٣ الراتيني بسبب مستويات ت٤ المصلية الزائفة التي تصاحب المستويات الشاذة من جلوبيولين رابط التيرونين. واختبار قبط ت٣ الراتيني طريقة غير مباشرة لقياس جلوبيولين رابط التيرونين (TBG). إن ت٤، وقبط ت٣ الراتيني، مرتفعان عند مرضى فرط الدرقية، ولكن ت٤ يكون مرتفعاً، في حين أن ت٣ منخفض عند المريضات اللاتي لديهن ارتفاع في جلوبيولين رابط التيرونين نتيجة للحمل أو الاستروجينات. وتستعمل بعض المختبرات تحويراً حسابياً، أو منسب ت٤ لتحديد مقدار العلاقة بين ت٤ وقبط ت٣ الراتيني. إن منسب ت٤ مرتفع عند مرضى الفرط الدرقي، ولكنه عادي عند أسوياء الدرقية، مثال ذلك المريضات اللاتي يتناولن حبوب تنظيم الحمل، حيث يكون ت٤ مرتفعاً عندهن، و يكون قبط ت٣ الراتيني منخفضاً أيضاً.

إن مستويات ت٣ المصلية كما تحددها المقايسة المناعية الشعاعية أساسية في تشخيص مرضى انسمام ت٣. وترتفع مستويات ت٣ فعلا عند جميع مرضى الفرط الدرقي؛ وترتفع أيضاً عند مرضى الغدد الدرقية القاصرة أحياناً (بحفز من الموجهة الدرقية)، إذ تكون مستويات ت٤ المصلية متدنية. ولا يشكل انسمام ت٣ أكثر من ٥٪ من جميع مرضى الفرط الدرقي في الولايات المتحدة، ولكن نسبة حدوثه أعلى من ذلك في مناطق عوز اليود،

وعـند مرضى الدراق العقيدي السمي[١٨٧] . وفي الواقع ، يحدث انسمام ت٣ ، لدى ٤٦٪ من مـرضى الـعـقـيـدات الـدرقـيـة الـسمية المنفردة ، الذاتية وظيفياً[٧٨] . ومن ناحية أخرى ، فإن انـسمام ت ٤ (أي ارتفاع مستويات ت ٤ المصلية ، مع مستويات مصلية عادية من ت٣) ، حـالـة نـادرة جـداً . وقـد تمـت الكتابة عنها عند المرضى بعلل شديدة غير درقية ، وعند مرضى الفرط الدرقي المحدث باليود (يود بازيدوف Jod-Basedow) [٤٤،١٨٣] .

و يـستعمل معظم الباحثين ، في هذه الأ يام ، يود ١٢٣ بدلا من يود ١٣١ في إجراء تـفريسة درقية ، وفي دراسات القبط أيضاً ، لأن كمية الأشعة التي يتعرض لها المريض أقل ، عند استعمال يود ١٢٣ (الجدول ٥ ــ ٢) [١٨٠] .

وتـفـريـسة يود ١٢٣ أفضل من تفريسات التيكنيشيم أيضاً ، لأن الأخير يمكن قبطه مـن قبل سرطانات درقية ، بينما يندر قبط اليود المشع[٩٨،١٨٦] . وتفريسة الدرقية باليود المشع مـفـيدة ، خصوصاً عند مرضى الدراق العقيدي ، لتعين كل من العقيدات التي تقبط النظائر (الـعـقـيـدات «الـسـاخـنـة» الـشـكـل ٥ ــ ٣) والـعـقـيـدات التي لا تقبطها (العقيدات

الجدول ٥ ـ ٢

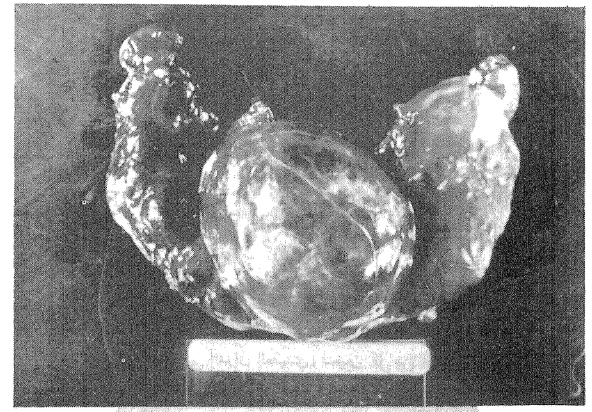
الاختبارات الدوائية المشعة والجرعة المقدرة للغدة الدرقية عند البالغين*

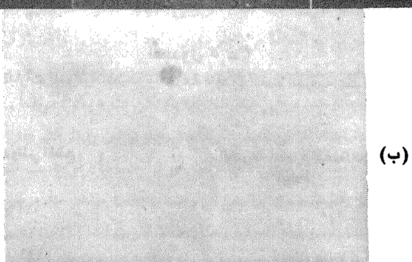
نوع الاختبار الدوائي المشع	الجرعة المقدرة للغدة البالغة (راد)**
تفريسة درقية بيود ١٢٣	٢٫٨
قبط الدرقية من يود ١٢٥	٦
قبط الدرقية من يود ١٣١	١٠٫٥
تفريسة درقية بيود ١٣١	١٠٠ ــ ٢٠٠
تفريسة درقية بتيكنيشيم ٩٩	٠٫١

* من Silverman, C., and Hoffman, D.A.: Prev. Med. 4:100, 1975

** تـعتمد كمية الأشعة التي تمتصها الدرقية على حجم الجرعة المعطاة ، ونوع النظير المشع ، ونسبة القبط المئو ية ، وحجـم الـغدة الدرقية ، وعمر الشخص ، وطريق إعطاء الجرعة . وتختلف الجرعات الدرقية التي يتم امتصاصها كـثيـراً بـاختـلاف العمر وهي أقل ما يمكن عند البالغين (١٠ سنوات أو أكبر) ، وتتزايد أكثر لدى الأطفال ، وقد تزيد لدى حديثي الولادة عن ٢٠ ضعفاً من جرعة البالغين .







(ب)

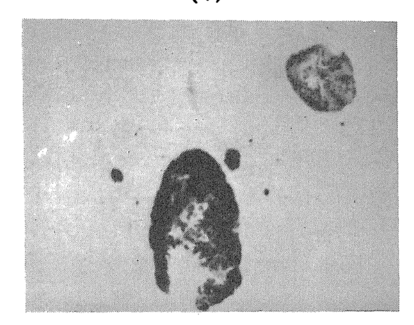
الشكل ٥ ـ ٣

أ ـ صورة دراق سمي عقيدي (عينة جراحية) بداخله عقيدة «ساخنة» في البرزخ. ب ـ مقطع إكليلاني coronal للغدة الدرقية مصبوغ بالهيماتوكسيلين واليوسين. ج ـ صورة للغدة الدرقية نفسها، لاحظ زيادة القبط في العقيدة «الساخنة» وإحباط القبط في باقي الغدة الدرقية. (بإذن من د. سيلوين تيلور).

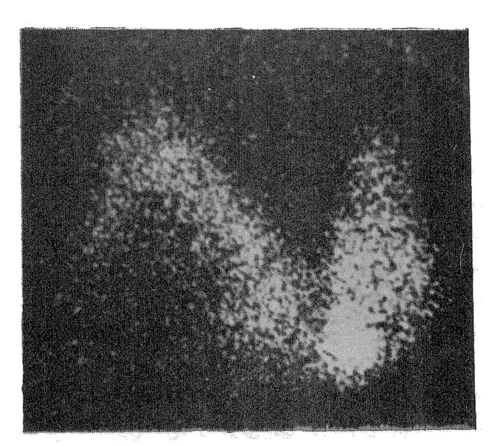
«الباردة») (الشكل ٥ ــ ٤). وهي تساعد أيضاً في تعيين العقيدة إذا كانت منفردة أو متعددة، وفي التمييز بين مرضى الغدد الدرقية المفرطة وظيفياً (مرض جريفز [الشكل ٥ ــ ٥]، ومرض بلامر [الشكل ٥ ــ ٦])، من المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من الهورمون الدرقي المصلي، وقبط اليود عندهم مكبوت (التهاب درقي تحت الحاد، أو فرط درقي مفتعل facticious hyperthyroidism). و يوضح التصوير الطبقي المحوري (CT scan) حجم الغدة، وإذا ما كانت منتشرة أم عقيدية، وعلاقتها بالأنسجة الأخرى (الشكل ٥ ــ ٧). وإذا زاد قبط اليود المشع عن ٣٠٪، فإنه شاذ، و يشير بقوة إلى الفرط الدرقي، على الأقل في مناطق كفاية اليود. أما في مناطق عوز اليود، فقد يكون قبط اليود المشع مرتفعاً، عند أسوياء الدرقية، لأن شهية الغدة لليود كبيرة[١٦٨].

إن قياس ت٤ المصلي، وقبط ت٣ الراتيني، وقبط اليود المشع، هي كل ما يقتضيه تشخيص فرط الدرقية عند معظم المرضى. أما عند البعض منهم، فمن الضروري إجراء اختبار محررة التيروتروبين، وهذا الاختبار أكثر حساسية في تحديد ما إذا كانت مستويات الهورمون الدرقي في الدورة الدموية مرتفعة؛ أو إجراء اختبار كبت ت٣ المفيد في تحديد ما إذا كانت الغدة الدرقية تعمل تلقائياً (دون سيطرة الموجهة الدرقية)[٣٣،١٠٨]. ويجرى اختبار محررة التيروتروبين، بالحصول على عينات دم أساسية لقياس الموجهة الدرقية في الدقيقة ــ ١٥، والدقيقة صفر قبيل زرق ٢٠٠ ــ ٤٠٠ ميكروغم من محررة التيروتروبين في الوريد (الشكل ٥ ــ ٨). ثم تؤخذ عينات من الدم كل ١٥ دقيقة، لتحديد ما إذا كانت استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين مرتفعة، موحية بذلك بقصور درقي، أو إذا كانت الاستجابة متدنية أو معدومة، مما يوحي بالفرط الدرقي. ويجرى اختبار كبت ت٣ بإعطاء يود ١٢٣، و يقاس قبطه بعد ٢٤ ساعة كالعادة، ثم يعطى المريض ٧٥ إلى ١٠٠ ميكروغم من ت٣ (في جرعات مقسمة، كل واحدة منها ٢٥ ميكروغم) عن طريق الفم، و يعاد قبط يود ١٢٣ بعد ٨ إلى ١٠ أيام. و ينخفض قبط اليود المشع عند الاشخاص العاديين إلى أقل من ٥٠٪ من المستوى الأساسي قبل تناول ت٣، بينما يكون الكبت قليلا عند أولئك المصابين بفرط درقي ذاتي وظيفياً. ويجب مع ذلك، عدم إجراء اختبار كبت ت٣ للمرضى الكبار في السن، أو للمرضى ذوي تاريخ مرض قلبي، لأن المريض يصبح أكثر سمية، نتيجة جمع الهورمون من منشأ خارجي، إلى مستويات الهورمون من المنشأ الداخلي المرتفعة، والجاهزة، التي لا يمكن كبتها.

(جـ)

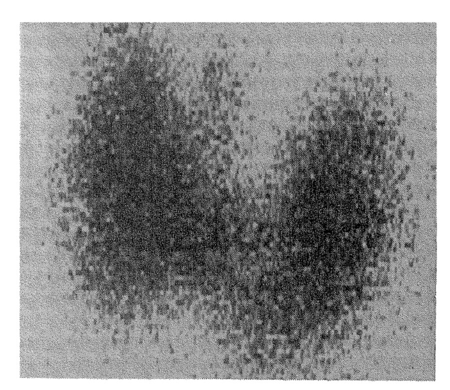


الشكل ٥ ـ ٣ (تتمة)



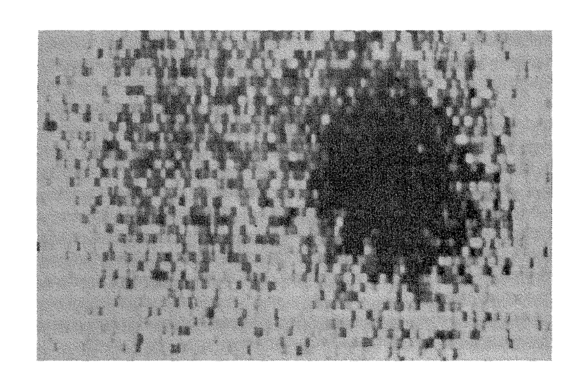
الشكل ٥ ـ ٤

عقيدة درقية «باردة» في الفص الأيمن ناتجة عن فشل الورم في قبط اليود المشع، ومنطقة «ساخنة» من القبط المرتفع في الجزء الأسفل من الفص الأيسر. (بإذن من د. رالف ر. كافاليري).



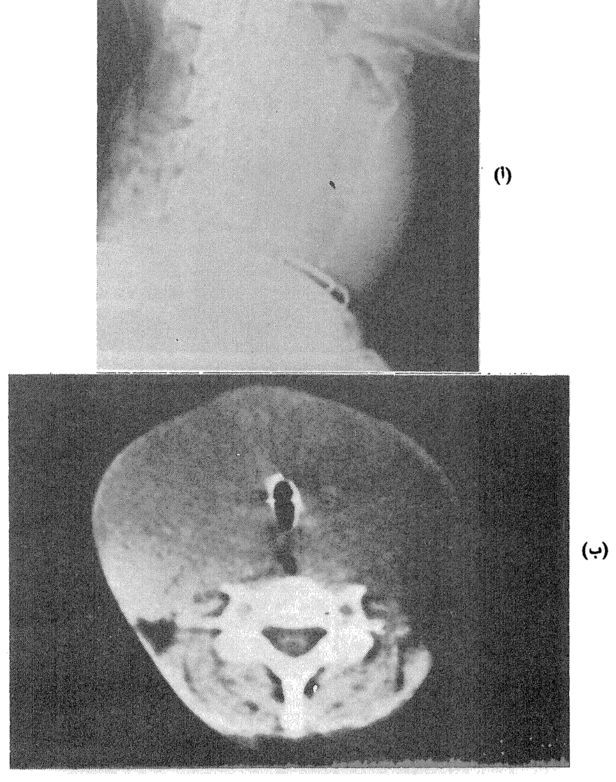
الشكل ٥ ـ ٥

قبط يود مشع منتشر لدى مصاب بمرض جريفز. (بإذن من د. رالف ر. كافاليري.)



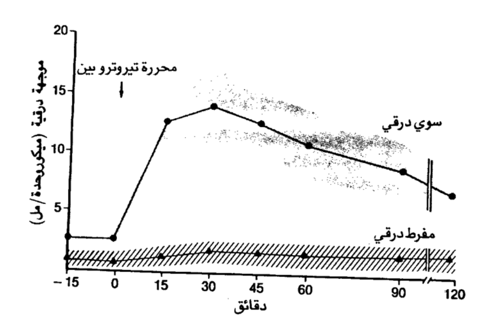
الشكل ٥ ـ ٦

عقيدة منفردة «سمية» أو «حارة»، مرض بلامر. (بإذن من د. رالف ر. كافاليري.)



الشكل ٥ ـ ٧

أ ـ منظر جانبي و ب ـ مستعرض لتصوير طبقي محوري لامرأة كورية لديها دراق سمي منتشر (مرض جريفز) وزنه ٥٠٠ غم. (بإذن من د. بول ت. مكدونالد.)



الشكل ٥ ـ ٨

متوسط استجابة الموجهة الدرقية TSH إلى محررة التيروترو بين TRH (معطاة في وقت صفر) مضاف إليه أو مطروح منه الخطأ القياسي عند أشخاص عاديين (●ـ●ـ●) أومفرطين درقياً (▲ـ▲ـ▲).

ومن المفيد أيضاً في تشخيص بعض المصابين بمرض جريفز قياس مستوى ج م م د TSI ، الذي يؤمل أن يساعد في تشخيص مرض جريفز عند السوي درقياً ، المصاب بجحوظ العينين أو بوذمة مخاطية أمام الساق ، بالرغم من قلة المعلومات ، أو الخبرة الحالية [١٧٠،١٨٥] . وقلما يكون قياس مستويات الموجهة الدرقية ضرورياً في مرضى فرط الدرقية ، لأن المستويات مكبوتة أو عادية بطبيعتها ، ولأن معظم المقايسات المناعية الشعاعية لا تميز المستويات العادية من المكبوتة . ومستويات الموجهة الدرقية ، أو الوحيدتين (أ) أو (ب) مرتفعة مع ذلك، عند المصابين بأورام نخامية تفرز الموجهة الدرقية (الباب الأول). إلا أن مرضى فرط الدرقية الناشيء عن هذه الأورام فريدون بلا ريب ، حيث نشرت تقارير عن أقل من ٥٠ حالة فقط[٣٨،٥٤] . وتشمل النتائج المخبرية الشاذة الأخرى ، التي يتم كشفها أحياناً عند المصابين بمرض جريفز، تكثر الليمفاويات lymphocytosis ، وقلة العدلات neutropenia (١٠٪) ، وزيادة أجسام مضادة المعدة ، وفرط الكلس البولي ، وفرط الكلس الدموي (١٠ ـــ ٢٠٪) ، وبيلة فسفاتية phosphaturia، وارتفاع فوسفاتيز العظم القلوي bone alkaline phosphatase (٤٠٪) ، واحتباس بروموسلفات فثالين BSP retention،

وتحمل الجلوكوز المختل impaired glucose tolerance*.

التاريخ الطبيعي لفرط الدرقية
NATURAL HISTORY OF HYPERTHYROIDISM

مرض جريفز Graves' disease

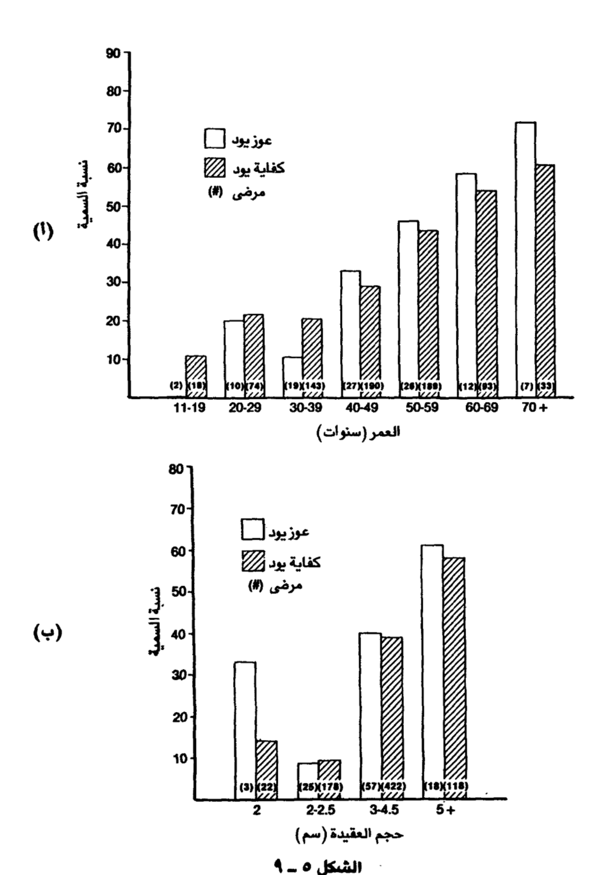
يختلف التاريخ الطبيعي للفرط الدرقي بعض الشيء، اعتماداً على ما إذا كان لدى المصاب، مرض جريفز، أو دراق عقيدي سمي وتلقائي. فقبل وجود علاج ناجع للمصابين بمرض جريفز، كان يموت ٢٠٪ منهم بنوبة حادة، و ينشأ لدى ٤٠٪ منهم مسار مزمن من السورات والهدءات، مع عجز قلبي درقي، و يصبح الباقون (٣٠٪ — ٤٠٪) أسو ياء الدرقية في النهاية[١٤٤]. وقد يتحول قسم من الأخيرين نحو قصور الدرقية.

الدراق العقيدي السمي Toxic nodular goiter

إن سبب العقيدات الدرقية السمية، ومنشأها المرضي، ليسا معروفين. وتختلف نسبة انتشارها كثيراً في مختلف أنحاء العالم. ويحدث الدراق العقيدي السمي بكثرة في مناطق الدراق المتوطن. وعوز اليود[١٤،٧٨]. وتشيع العقيدات السمية لدى السيدات أكثر من الرجال بنسبة ٨ : ١ ولدى المرضى فوق سن الخمسين[١٤]. و يبين التاريخ الطبيعي للعقيدات الدرقية التلقائية عند المرضى، أن بعضها يصبح سمياً، وأن بعض العقيدات «الساخنة» أو السمية تصاب باحتشاء infarction وتصبح عقيدات «باردة» (حوالي ١٠٪)[١٤،٧٨]. و يوضح الشكل ٥ — ٩ العلاقة بين عمر المريض وحجم العقيدة في الفرط الدرقي، والدراق العقيدي السمي. وهكذا يغلب أن تكون العقيدات الكبيرة (أكبر من ٣ سم)، موجودة عند المرضى الأكبر سناً، والأكثر سمية.

ولا تحتاج العقيدات التلقائية لدى الأسو ياء درقياً الى المعالجة عادة، إلا إذا سببت أعراضاً ضاغطة أو مشكلات تجميلية، لأن خطورة الخباثة فيها متدنية جداً.

★ انظر المراجع ١٥، ١٩، ٥٦، ٥٩، ١٥٨.



الشكل ٥ ـ ٩

أ ـ توزيع العقيدات السمية حسب العمر في مناطق عوز اليود ووفرته. ب ـ توزيع العقيدات السمية التلقائية حسب الحجم في مناطق عوز اليود ووفرته. محورة من (Belfiore,A. et al:Clin. Endocinol.Metab. 56:283, 1983)

ظواهر مرض جريفز غير الدرقية

EXTRATHYROIDAL MANIFESTATIONS OF GRAVES' DISEASE

تقتصر الظواهر غير الدرقية للفرط الدرقي، مثل جحوظ العينين، والوذمة المخاطية أمام الساق، وتعجر الأصابع الدرقي، على المصابين بمرض جريفز إلى حد بعيد؛ فهي لذلك تساعد في تمييز مرض جريفز عن أسباب فرط الدرقية الأخرى. ومع أن مرض جريفز هو السبب الرئيسي لجحوظ العين أو العينين، فمن الواجب أخذ الأسباب الأخرى بعين الاعتبار، وهي ورم خلف الحجاج retroorbital tumour، أو ورم الدماغ الكاذب pseudotumour cerebri. والسبب في معاناة المصابين بمرض جريفز، بينما لا يعاني غيرهم من هذه الظواهر غير الدرقية، ليس واضحاً. ومعالجة الظواهر غير الدرقية لمرض جريفز أكثر صعوبة من معالجة الغدة الدرقية المتزايدة النشاط نفسها. وفي بعض الأوقات، تسبق الظواهر غير الدرقية، ظواهر فرط الدرقية السريرية الأخرى، كما يمكن أن تحدث عند المصابين بمرض جريفز وهم أسوياء درقياً (اعتلال جريفز العيني السوي درقياً (euhtyroid Graves' ophthalmopathy)[١٨٥]. ومع هذا تنشأ ظواهر مرض جريفز العينية عموماً، مع الفرط الدرقي في آن واحد.

وتتراوح ظواهر مرض جريفز العينية بين غياب العلامات وجحوظ العينين الشديد، مع فقدان البصر. و يستحسن تصنيف التغيرات البصرية حسبما وصفها فيرنر Werner[٢٠٧]، (الجدول ٥ ــ ٣). وتمتاز الحالات البسيطة بارتفاع الجفن العلوي upper lid retraction، والحملقة، مع تلكؤ الجفن lid lag، أو الجحوظ، أو بدونهما. وتعرض هذه الحالات مضايقات جمالية بسيطة، ولا تحتاج إلى معالجة. ومن ناحية أخرى، تصاب الأنسجة الرخوة مع الجحوظ، عندما تحدث تغيرات متوسطة أو كبيرة في العين. وتوجد في الحالات الشديدة وذمة كبيرة في الملتحمة marked chemosis و وذمة حول الحجاج periorbital edema، والتهاب الملتحمة conjunctivities، وازدواج البصر، وشلل عضلات العين، وخلل في البصر مما يدعو إلى استشارة اختصاصي العيون.

وتشمل معالجة المعضلات العينية لدى المصابين بمرض جريفز، إبقاء المريض سوياً درقياً مع تجنب الزيادة في إفراز الموجهة الدرقية، وحماية العينين من أشعة الشمس الزائدة والغبار، باستعمال نظارات قاتمة وغطاء للعينين، ورفع الجهة الرأسية للسرير عندما ينام

الجدول ٥ ـ ٣

تصنيف جحوظ العينين*

الصنف	للذاكرة	علامات جحوظ العينين
صفر	N	لا (No) علامات ولا أعراض
١	O	علامات فقط (Only) (تلكؤ الجفنين، جحوظ حتى ٢٢ مم أو أقل من ٣ مم بين العينين)؛ [لا أعراض]
٢	S	تغيرات في الأنسجة الرخوة (Soft tissues)، (تورم حول الحجاج، وذمة في الملتحمة)
٣	P	جحوظ (Proptosis) ٣ مم أو أكثر فوق الحد الأعلى ١٨ لليابانيين، ٢٠ للبيض، ٢٢ للسود
٤	E	اصابة عضلات العين الخارجية (Extraocular) (الحركة محدودة في الحملقة القصوى والدنيا)
٥	C	اصابة القرنية (Corneal involvement)
٦	S	فقدان النظر (Sight loss) (اصابة العصب البصري)

* من Wermer, S.C.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:203, 1977.

المريض، واستعمال مدرات البول لتقليل الوذمة حول الحجاج وخلف العين، وإعطاء قطرة ميثايل سليولوز أو الجوانيثيدين[٧٥]. وإذا كانت أعراض العينين عند استيقاظ المريض في الصباح أشد، فان ربطهما وهما مغلقتان ليلا، ورفع جهة السرير الرأسية، يمكن أن تقلل الوذمة حول الحجاج، وتساعد على منع الجفاف. أما إذا كانت عينا المريض أسوأ في أثناء النهار، فمن المفيد عندئذ تغطية أو حماية العينين من الغبار والريح وأشعة الشمس. و يشمل علاج جحوظ العينين الشديد، استعمال جرعات كبيرة من الجلوكورتيدات لمدة قصيرة (٦٠ مغم بريدنيزون يومياً لمدة اسبوعين). وقد يكون ضرورياً، إذا تفاقم جحوظ العينين، بالرغم من المعالجة الدوائية والعينية، اجراء رفي الجفنين tarsorrhaphy، أو تشعيع المنطقة خلف العين، أو إزالة الضغط داخل الحجاج decompression of the orbit، جراحياً*. وقد ثبت أن التشعيع خلف الحجاج مُرضٍ تماماً في جحوظ العينين المتزايد، وأنه يمنع تقدمه. ولقد نادى بعض الباحثين باجتثاث الدرقية، باستئصالها الكامل الذي يتبعه اليود المشع، لازالة المستضد antigen الذي يفترض أنه يسبب جحوظ العينين[٢٦]، الا أن باحثين آخرين رفضوا ذلك[٦٧]. وما زال هذا العلاج موضع جدال، ولكنه حري بالتجربة إذا فشلت وسائل المعالجة الأخرى.

---

* انظر المراجع ٦٩، ١٠٥، ١٧٠، ١٨١، ١٨٥.

ومن المهم قبل معالجة مصاب بمرض جريفز مع اعتلال عيني شديد، لفت نظر المريض إلى التاريخ الطبيعي لهذا الاضطراب. فالاعتلال العيني لمرض جريفز يتحسن عادة بعد المعالجة النهائية للفرط الدرقي، ولكن هذا لا يحدث دائماً لسوء الحظ. لهذا فانه من المهم إبقاء المصاب باعتلال جريفز العيني سوياً درقياً، لأن كلا الفرط الدرقي وقصوره يزيدان مشكلة العينين. و يستحسن عموماً، عند المصاب باعتلال عيني متغير بشكل حاد، أولا جعل المريض سوياً درقياً بعلاجه بأدوية مضادة الدرقية، وترك العينين حتى تستقرا قبل استعمال المعالجة النهائية (الجراحة أو اليود المشع)، للسيطرة على الفرط الدرقي. ويجب أيضاً اجراء عمليات تصحيح ازدواج النظر، بعد استقرار الاعتلال العيني فقط، وإلا فسوف تتغير النتيجة الممتازة التي يتم الحصول عليها بعد العملية مباشرة. وهناك جدل حول أفضلية استعمال الجراحة أو اليود المشع، في المعالجة النهائية للمصابين باعتلال جريفز العيني. فقد تكون الجراحة أفضل من الناحية النظرية، لأن تركيز الجلوبيولينات المناعية المنبهة للدرقية (ج م م د)، ينخفض بعد استئصال الدرقية دون الكامل، بسرعة أكبر ومرات أكثر من انخفاضه بعد اليود المشع أو أدوية مضادة الدرقية[١٤٩]. إلا أن النتائج السريرية تبدو متقاربة بعد استعمال أي طريقة في العلاج.

وقد تكون الوذمة المخاطية أمام الساق معضلة أيضاً[٢١٩]، حيث يعالج المريض قبل وضع التشخيص القطعي، كحالات قرصة حشرة، أو كمعضلات جلدية أخرى، لوجود سماكة في الجلد، ووذمة قاسية على الجهة الأمامية من أسفل الساق. وآلية تكوين مثل هذه الوذمة المخاطية، مجهولة. إلا أن هناك عدة نقاط مهمة يجب تأكيدها: إذ يجب عدم أخذ خزعة من جلد الوذمة المخاطية، وعدم إزالته واستبداله بقطعة من الجلد[٦]. وتساعد الستيرويدات الموضعية والضمادات المغلقة في المعالجة[١٠٧].

معالجة الفرط الدرقي MANAGEMENT OF HYPERTHYROIDISM

أدوية مضادة الدرقية Antithyroid medications

يجب استعمال أدوية مضادة الدرقية كعلاج أولي لجعل كل مرضى الفرط الدرقي، أسوياء درقياً بالفعل. وأدوية مضادة الدرقية المستعملة حالياً في علاج المفرطين درقياً، مع جرعاتها ومضاعفاتها، مذكورة في الجدول ٥ ـــ ٤. ومن المعروف أن هذه المواد تتركز في الغدة الدرقية، وتثبط صنع هورمون الدرقية باحباط تحويل اليود إلى مركباته العضوية، وتمنع

اقتـران coupling اليـودوتـيروزينات داخل الغدة الدرقية[١١٢،١٣٨] . وفائدة المعالجة بأدو ية مضـادة الـدرقيـة هـي أنهـا أحـد الأشكال العلاجية غير الهدامة، إذ تسمح لبعض المرضى المصابين بمرض محدود ذاتياً، أن يصبحوا أسو ياء درقياً بصورة تلقائية.

وكـان مـن المعتقد أن أدو ية مضادة الدرقية، لا تؤثر على الطبيعة الأساسية لعملية المرض الضـمنـي[٥٧]. إلا أن دراسات حديثة أجراها مكجريجور McGregor وزملاؤه[١٣٨]

الجدول ٥ ـ ٤
أدو ية مضادة الدرقية

الدواء	عمله	الجرعة المبدئية	الجرعة الدائمة	المضاعفات
اميدات الثيون برو بايل ثيو يوراسيل	يمنع جهاز أنزيم بيروكسيديز درقية و يمنع أكسدة اليود المحتجز واقتران يودوتيرونينات	١٥٠ ــ ٣٠٠ مغم كل ٦ ساعات عن طريق الفم	٥٠ ــ ١٥٠ مغم كل ٦ ساعات	تحسس طفح [٣٪]، التهاب نكفي، حمى قلة المحببات أو ندرتها [٤٪]
ميثيمازول (تابازول)	كما ذكر أعلاه	١٥ ــ ٣٠ مغم كل ٦ ــ ٨ ساعات عن طريق الفم	٥ ــ ١٥ مغم كل ٨ ساعات أو مرة يومياً	كما ذكر أعلاه
كاربيمازول (نيوميركازول)	كما ذكر أعلاه	١٠ ــ ٢٠ مغم كل ٦ ساعات عن طريق الفم	١٠ ــ ٢٠ مغم كل ٨ ساعات	كما ذكر أعلاه
بيركلورات البوتاسيوم	تعارض عبور اليود	٢٠٠ مغم كل ٦ ساعات عن طريق الفم		اعتلالات دمو ية (يستعمل فقط لمرضى تحسسوا لأميدات الثيون)؛ ويمنع استعمال اليود لان كثرته تتغلب على اعاقة العبور

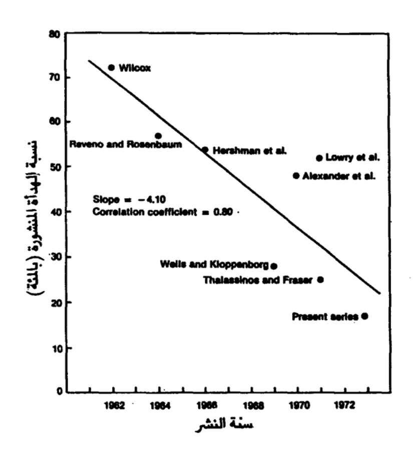
الجدول ٥ ـ ٤ (تتمة)
أدو ية مضادة الدرقية

الدواء	عمله	الجرعة المبدئية	الجرعة الدائمة	المضاعفات
اليوديدات يوديد البوتاس حبوب (SSKI)	يقلل قبط اليوديد و يمنع اطلاق الهورمون الدرقي	٦٠ مغم (٣ حبات) مرتين عن طريق الفم	يجب استعماله لمدة ١٠ ـ ١٤ يوماً فقط لامكانية الانفلات	طفح والتهاب النكفية يمنع استعماله في مرضى التهاب المفاصل الرثياني وعوز المتممة complement C3 ، كما يمكن أن يحرض الدواء على حدوث التهاب وعائي ناخر necrotizing vasculitis
محلول لوجول (اليود)	كما ذكر أعلاه	٣ نقط مرتين يومياً لمدة ١٠ أيام		كما ذكر أعلاه
الليثيوم	يقلل بناء هورمون الدرقية و يحصر اطلاقه	٣٢,٤ mEq كل ٨ ساعات (مستوى ليثيوم مصلي) أو ٠,٥ ـ ١,٣ mEq/لتر	تعتمد على مستو ياته المصلية وعلى سميته	رعاش، غثيان، وقيء
كوابح بيتا الأدرينالية (بر برانولول)	مضاد مستقبلات بيتا	٥ ـ ١٠ مغم كل ٦ ساعات عن طريق الفم	٢٠ ـ ٤٠ مغم كل ٦ ساعات	يمنع استعماله لمرضى الربو، التشنج القصبي أو هبوط القلب الاحتقاني

وسوانسون بك Swanson وزملاؤه[١٩٠]، أوحت بأن دوائي مضادة الدرقية، الكاربيمازول والميثيمازول (نـاتـج الاستقـلاب [الأيضة Metabolite] الفعال للكاربيمازول) يمنعان أو يقللان من أجسام مضادة الجسيم الصغري، وأجسام مضادة الدرقية المنبهة، التي تتجه إلى مستقبلات الموجة الدرقية TSH. كما أنّ الدوائين يقلّلان أيضاً من ارتشاح الخلايا الليمفاوية داخل الغدة الدرقية لدى المفرطين درقياً، المعالجين بهذه المواد، قبل استئصال الدرقية.

وقد أوحت التقارير الأولى في أوائل الخمسينات، بأنّ أدوية مضادة الدرقية، أميدات الثيون thionamides ، ليست مفيدة في جعل المفرطين درقياً أسوياء درقياً، في أثناء المعالجة حسب، وإنما كان هناك هدأة دائمة بعد إيقاف العلاج. وقد نشرت تقارير عن هدأة طويلة الأمد لدى أكثر من ٨٠٪ من الحالات[١٦٣]. كما أظهرت دراسة تالية أجراها سولومون Solomon وزملاؤه[١٨٤]، أن ٥٠٪ من المرضى المتابعين مدة ٥ سنوات على الأقل بقوا في حالة هدأة. إلاّ أنّ وارتوفسكي Wartofsky [٢٠٥]، لاحظ أنّ نسبة الهدأة في التقارير المختلفة، خلال الستينات، تدنّت بالتدريج حتى وصلت إلى ١٣,٦٪. وحدث هذا أيضاً لدى مرضاه، بالرغم من مساقات علاجية معدلها ١٨ شهراً (الشكل ٥ـ١٠). وفي دراسة أحدث، ذكر جرير Greer ، وكامر Kammer ، وبوما Bouma [٧٢]، نتائج أفضل، فقد عالجوا ٣١ مريضاً بالميثيامازول (تابازول tapazole) ، غالباً في جرعة واحدة من ٣٠ إلى ٦٠مغم يومياً، حتى أصبحوا أسوياء درقياً، عادة خلال ٤,٥ شهر. وكانت نسبة الهدأة، كما ذكروا، ٣٩٪ ثم ارتفعت نسبة الهدأة هذه إلى ٦٠٪، لدى المرضى الذين استأنفوا المثيمازول لمدة عام كامل، بعد نكسة مبكرة، وأشار جرير والباحثون الآخرون إلى أنّ نتائج هذه الدراسة أوضحت أنّ إعطاء المثيمازول في جرعات مجزأة ليس ضرورياً، بالرغم من قصر حياته النصفية نسبياً (بروبايل ثيويوراسيل PTU ، ١,٦٥ ساعة، ميثيمازول ٣ـ٦ ساعات). إلاّ أنّ معظم الباحثين الآخرين وجدوا أنّ جرعات أدوية مضادة الدرقية المجزأة، فعالة أكثر. وهكذا ذكر جوينب Gwinup [٧٦]، أنّ البروبايل ثيويوراسيل لم يكن فعالاً عند المفرطين درقياً، عندما أعطي في جرعة واحدة قدرها ٤٥٠مغم، كما كان عندما أعطي

١٥٠مغم منه ثلاث مرات يومياً. فقد أصبح ٢٥ من ٢٦ مريضاً، يتناولون جرعات مجزأة، أسوياء درقياً بعد ١٠ أسابيع، بينما أصبح ١٣ من ٢٣ مريضاً فقط، أخذوا جرعة واحدة، أسوياء درقياً؛ وعندما أعطي المرضى العشرة الذين لم يصبح أسوياء درقياً، جرعات مجزأة من بروبايل ثيويوراسيل، صار ٩ من العشرة أسوياء درقياً خلال شهر واحد. وذكر بارنز



شكل ٥ ــ ١٠

نسبة الهدأة remission rate بعد المعالجة بمضادات الدرقية خلال عشر سنوات.

(From Wartofsky, L.: JAMA 226: 1083, 1973)

وبليدسو Barnes and Bledsoe [10] قبل ذلك، أنّ السيطرة على الفرط الدرقي تمت عند ثلث المرضى فقط، بأخذ جرعة واحدة من بروبايل ثيويوراسيل، في حين أنّ السيطرة تمت عند ثلاثة أرباع المرضى، الذين تناولوا جرعات كلية متكافئة ومجزأة من الميثيمازول، وذلك عندما استعملوا اختبار التفريغ بالبيركلورات في تحديد أطول فترة فعالة للمعالجة بأميدات الثيون.

العوامل التي تنبىء بهدأة المرض Factors predicting remission

لقد أشير سابقاً إلى أن نتيجة المعالجة الناجحة بأدو ية مضادة الدرقية، يمكن التنبؤ بها، عندما يظهر اختبار كبت ت٣ إحباطاً في قبط اليود المشع عند المريض الذي يتلقى أدو ية مضادة الدرقية [٤]. إلا أن الدراسات اللاحقة فشلت في دعم قيمة هذا الاختبار [١٢١] حيث إن الهدأة استمرت، عند ثلثي المفرطين درقياً الذين تم كبتهم، بينما بقي ٢٥٪ من الذين لم يكبتوا في هدأة [٥،١٢١].

و يتفق معظم الباحثين الآن، على إمكانية اختيار المريض للمعالجة الطو يلة الأمد، بأدو ية مضادةالدرقية [٧٢،١٩٦] إذا:

١. كان لديهم دراقات سمية صغيرة نسبياً (اقل من ٤٠ غم)
٢. كان لديهم ارتفاع طفيف في مستو يات هورمون الدرقية في المصل
٣. هدأ الاضطراب بسرعة بمعالجته بأدو ية مضادة الدرقية
٤. ضمر حجم الغدة الدرقية

والمعالجة بأدو ية مضادة الدرقية، إضافة إلى ذلك، مفيدة في تحضير المريض للمعالجة القطعية باليود المشع أو بالجراحة. و يوصى بها ايضاً للمرضى الصغار في السن وللمرضى الذين يعتمد عليهم في أخذ الدواء، المصابين بدراقات صغيرة نسبياً، ولديهم مستو يات قليلة الارتفاع من الهورمون الدرقي. وأدو ية مضادة الدرقية مفيدة أيضاً للمصابين بدراقات صغيرة متينة أو عقيدية، وللذين لديهم عيارات مرتفعة جداً من أجسام مضادة الدرقية، لأن لدى العديد من هؤلاء المرضى انسمام هاشيموتو، وربما كانت حالة الفرط الدرقي عندهم محدودة تلقائياً. ويجب تحذير معظم المرضى الذين يعطون أدو ية مضادة

الدرقية من مضاعفاتها المحتملة، إذ يتحتم إيقافها والا تصال بطبيبهم إذا نشأت لديهم حمى أو التهاب في الحلق، لأن قلة المحببات granulocytopenia أو ندرتها agranulocytosis (١ر٠٪ ــ ٤ر٠٪) مضاعفات معروفة[١٧٢]. وتعتمد هذه المضاعفات التي يحتمل أن تكون شديدة أو مفجعة، على الجرعة في كل الحالات تقريباً، ويمكن عكسها إذا أوقف العلاج قبل أن يصبح تعداد الخلايا البيضاء الكلي متدنياً جداً. لذلك يوصى بقياس تعداد الخلايا البيضاء الكلي وتعداد المحببات قبل بدء المعالجة بأدو ية مضادة الدرقية، لأن الشذوذ في تعداد الخلايا البيضاء يمكن أن يحدث عند مفرطي الدرقية الذين لم يعالجوا[٣٣]، كما يكون تعداد الخلايا البيضاء في الدم مرجعاً إذا ما نشأت بعد ذلك حمى أو التهاب عند المريض في أثناء تناول العلاج.

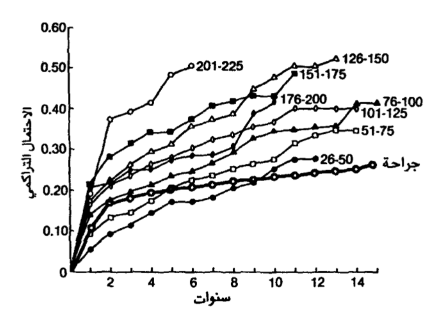
اليود المشع Radioiodine

إن معالجة مرضى فرط الدرقية باليود المشع (يود ١٣١) مغرية لأنها مأمونة وفعالة، وتستبعد العملية الجراحية، وذات كلفة أقل. وهي أكثر معالجة قطعية شائعة الاستعمال في الولايات المتحدة. ويحدث يود ١٣١ تأثيره بتعطيل آلية تنسخ الخلية الجريبية الدرقية replicative mechanism[٣٧]. و يتحلل يود ١٣١ بالتحول من بيتا إلى جاما مع بعض التحول الداخلي للالكترونات وإنتاج أشعة س والكترونات أوجار Augar[٧٠]. وتعتمد جرعة يود ١٣١ الموصوفة على وزن الغدة الدرقية المقدرة، وعلى قبط اليود المشع، وعلى فلسفة الطبيب المعالج. فاذا كان الطبيب المعالج مستعداً لقبول نسبة عالية من القصور الدرقي، فانه يستعمل جرعة عالية من اليود المشع؛ أما إذا كان على استعداد لقبول نسبة عالية من فرط الدرقية المتبقي لدى المريض، فانه يستعمل جرعة متدنية من اليود المشع. وتحتاج الدراقات الكبيرة، ذات القبط المتدني من اليود المشع، إلى جرعات كبيرة من يود ١٣١ للمعالجة الناجحة.

وهناك اتفاق عام على أن يود ١٣١ هو العلاج المفضل بالنسبة للمرضى المسنين، وللمرشحين للجراحة من مرضى جريفز ذوي المخاطر الجسيمة، و بالنسبة للمصابين بفرط درقي متبق أو راجع بعد استئصال الدرقية دون الكامل. وسبب ذلك أن نسبة مضاعفات الجراحة أعلى بعد استئصال درقي دون الكامل في السابق، كما يبدو أن نسبة فرط الدرقية الراجع أعلى عند المرضى الذين نشأ لديهم فرط درقي راجع بعد استئصال الدرقية دون

الكامل [٨١].

إن المضاعفات المحتملة للمعالجة بيود ١٣١ هي : القصور الدرقي واورام الدرقية وابيضاض الدم leukemia وعيوب في الجينات ونوبات درقية وفرط دريقي [٣٦،٤٧،١٣٦،١٧٤]. وتعطى جرعات كبيرة باهمال الى قلة من المرضى، أو في أثناء الحمل [٩١]. ومضاعفات يود ١٣١ الموثقة جيداً هي القصور الدرقي والأورام الدرقية الحميدة فقط [١٣،٣٦]. وتختلف نسبة نشؤ القصور الدرقي بعد المعالجة بيود ١٣١ طردياً مع الجرعة المعطاة، على الأقل، خلال أول سنتين إلى ثلاث سنوات بعد المعالجة [١٣]. و بعد ذلك يصبح الاحتمال السنوي لأن يصبح المريض قاصراً درقياً حوالي ٣٪ سنوياً، وهو نسبياً، لا يعتمد على الجرعة المعطاة (الشكل ٥ ــ ١١). ومن النادر أن تستعمل جرعات من يود ١٣١ أكبر



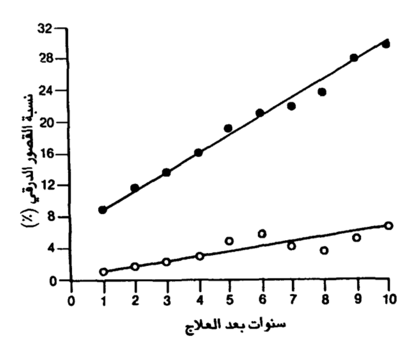
الشكل ٥ــ ١١

احتمال صيرورة القصور الدرقي بجرعة منفردة (ميكروكوري من يود ١٣١). تمثل الأرقام مجموعة من مرضى الفرط الدرقي دون معالجة مسبقة تلقوا جرعة منفردة من اليود المشع اعطيت إلى الدرقية محسوبة بميكروكوري، بناء على قبط الدرقية المحسوب ووزن الدرقية المقدر.

From Becker, D.V., et al.: The results of radioiodine treatment of hypothyroidism: a perliminary report of the thyrotoxicosis therapy follow-up study. In Fellinger, K., and Hofer, R., editors: Further advances In thyroid research, vol. 1, Vienna, 1971, Verlag der Wiener Medizinishen Akademie, p. 603. Published with permission of the Thyrotoxicosis Follow-up Study of the Bureau of Radiological Health, U.S. Department of Health Education, and Welfare)

من ١٠٠ ميكروكوري / غم، لأنها تزيد من حدوث قصور الدرقية، وتفشل في خفض حدوث فرط الدرقية إلى حد بعيد [١٣٠]. ونسبة حدوث القصور الدرقي بعد المعالجة باليود المشع أكبر منها بعد المعالجة بالجراحة (الشكل ٥ ـ ١٢) [١٣، ١٥٢، ١٨٢]. فبعد السنة الثانية من معالجة الفرط الدرقي باستئصال درقي دون الكامل، يصبح الاحتمال السنوي للقصور الدرقي حوالي ٧ر٠٪ سنوياً، إذا ما توبع المريض لمدة ٢٢ عاما، بنسبة نهائية قدرها ٢٥٪ بعد ١٥ عاماً [١٣].

وفي محاولة لتحديد التاريخ الطبيعي لفرط الدرقية عند مرضى الدراق السمي المنتشر، الذين لم يسبق معالجتهم اجتثائياً، درس وود Wood وإنجبار Ingbar [٢١٤] ١٥ مريضاً كان علاجهم الوحيد للدراق السمي المنتشر مساقاً علاجياً من أدوية أميدات الثيون قبل ٢٠ إلى ٢٧ عاماً. ولقد كان لدى جميع المرضى دليل لا لبس فيه على فرط درقي في البداية، وانهم لم يتلقوا شكلا آخر من العلاج. وقد نشأ لدى ثلاثة من المرضى الخمسة عشر قصور درقي، ولدى آخر قصور درقي دون السريري، ولدى واحد منهم فرط درقي راجع.



الشكل ٥ ـ ١٢

ارتفاع نسبة حدوث القصور الدرقي بعد استئصال الدرقية (الدوائر الفارغة)، والمعالجة بيود ١٣١ (الدوائر المغلقة).

From Green, M., and Wilson, G.M.: Br. Med. J. 1:1005, 1946

ولم يكن هناك دليل، كما ذكر هذان المؤلفان، على أن فترة المعالجة بأميدات الثيون لها أي تأثير على بنية الدرقية أو وظيفتها، بالرغم من أن دراسات حديثة تشكك في رأيهم [١٣٨]. إلا أنه من المحتمل أن المرضى الذين خبروا هدأة بعد مساق من أدو ية مضادة الدرقية، هم بالذات المرضى الذين لديهم استعداد لنشوء قصور درقي فيما بعد. ومن الصعب إثبات هذه النقطة، لأنه بمجرد معالجة المرضى بوسائل علاجية أخرى لا يمكن شملهم في الدراسة.

وفي محاولات للاقلال من نسبة حدوث القصور الدرقي بعد أخذ يود ١٣١، جرب بعض الباحثين جرعات من اليود المشع أقل مما يستعمل عادة [٧٧،١٦٧]. ولكن هذه الطريقة لم تكن غير فعالة بسبب استمرار حدوث قصور درقي لدى المرضى بنسبة ٣٪ سنو ياً تقريباً حسب، وإنما لأن عدداً أكبر من المرضى بقوا سميين أيضاً [٢٧،٦٢]. وقد احتاج المرضى الآخرون إلى معالجة ثانية بيود ١٣١ [١٧٣]. وفي محاولة أخرى لخفض نسبة حدوث القصور الدرقي بعد يود ١٣١، عولج المرضى بيود ١٢٥ بدلا من يود ١٣١، لأن اصدار الطاقة من يود ١٢٥ أقل، حيث يقطع ٩٥٪ منها مسافة أقل من ميكرومتر واحد في الأنسجة [١٣٥]. وكان يؤمل أن ينخفض احباط تجديد أو تعو يض الخلايا الجريبية الدرقية فيما بعد، بتعريض الجزء النووي من الخلية إلى جرعة شعاعية أدنى. ولقد فشلت هذه الفائدة النظرية في التحول إلى شيء مادي، حيث كانت نسبة القصور الدرقي ٣٣٪ كما تم نشره.

ومن المشكلات الأخرى لمعالجة المفرطين درقياً بجرعات متدنية من اليود المشع، زيادة نسبة حدوث الأورام الدرقية. فكانت نسبة حدوث الأورام الدرقية الحميدة أعلى، بينما لم تكن هناك زيادة بارزه في نسبة حدوث سرطان الدرقية بين ٢٣٠٥٠ مريضاً بفرط الدرقية عولجوا بجرعة ٥٠٠٠ ــ ١٠٠٠٠ راد من يود ١٣١. (ولا يزال هناك ١٤٣٨ عقيدة محسوسة لم يتم استقصاؤها في نهاية الدراسة [٣٦،٧٠]). فاحتمال نشأة كل من الغدومات والسرطانات الدرقية أكبر، عند المرضى المعالجين بجرعات قليلة من يود ١٣١ [٣٦،٧٠]؛ كما ذكر براون **Brown** [١٧] سابقاً، أن جرعات الأشعة المتدنية يمكن أن تسبب أوراماً أكثر.

و بالرغم مما نشر عن ابيضاض الدم **leukemia** لدى المرضى الذين عولجوا بيود ١٣١، لا يظهر أن نسبة حدوثها، إذا بقيت جرعة يود ١٣١ أقل من ١٥٠ ميكروكوري، أعلى من حدوثها لدى مصابين بمرض جريفز الذين لم يعالجوا بيود ١٣١ [٧٠،١٦٥،١٧٤،٢٠٨]. وتستعمل الجرعات التي تزيد عن ١٥٠ ميكروكوري أحياناً للمصابين بسرطان درقي نقيلي،

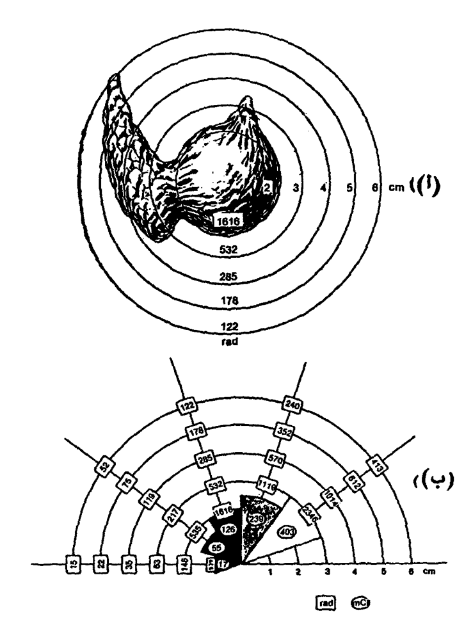
و يندر أن تستعمل في مرض الدراق السمي المنتشر.

واستعمل اليود المشع في معالجة مرضى الفرط الدرقي الناتج عن دراق عقيدي سمي أو عقيدة سمية منفردة. فالعقيدة السامة «الساخنة» تقبط معظم اليود المشع لأن النسيج الآخر مكبوت. إلا أن هناك مشكلة واحدة وهي أن النسيج الذي يحاذي عقيدة درقية سمية كبيرة، يتلقى جرعة إشعاع في المدى الذي يحفز السرطان، وهذه مغبة نظرية على الأقل (الشكل ٥ ــ ١٣). وقد نشرت دراسة حديثة عن التأثيرات بعيدة المدى لمعالجة العقيدات الدرقية التلقائية بيود ١٣١، فذكرت أن ٥٤٪ من هذه العقيدات بقيت محسوسة، و ٩٪ زاد حجمها [٦٤]. وقد حدث قصور درقي عند ٣٦٪ من هؤلاء المرضى. لذلك تبقى الجراحة العلاج الذي يوصى به لمعالجة معظم الدراقات العقيدية السمية، لأن قبط اليود المشع من قبل هذه الدراقات منخفض عادة، بينما تستطيع الجراحة استئصال الدراق العقيدي. وحقاً إن العملية الجراحية لمرضى العقيدات السمية المنفردة «الساخنة»، والتي يندر أن تكون سرطاناً، أمر سهل لأن العقيدة وحدها تحتاج إلى الاستئصال. لذلك يجب ترك المعالجة باليود المشع للمرضى الكبار في السن، أو لمريض لا تحتمل صحته المعالجة الجراحية أو يرفضها [٦٤].

وملخص ذلك أن اليود المشع طريقة مأمونة وفعالة في معالجة الفرط الدرقي، وأنها الطريقة المختارة للمرضى الكبار في السن المصابين بدراقات منتشرة صغيرة، أو للمرضى ذوي القبط المرتفع، أو لمرضى الفرط الدرقي الراجع بعد استئصال الدرقية دون الكامل. ويجب جعل جميع المرضى، باستثناء من هم بصحة ممتازة، أسوياء الدرقية قبل المعالجة بيود ١٣١، لأن السمية قد تنشأ بعد المعالجة، وتكون مصحوبة بلا نظمية قلبية cardiac arrhythmias وربما الوفاة [١٥٩]. و يصبح جميع المرضى المعالجين بيود ١٣١ قاصري الدرقية بالفعل، في النهاية.

المعالجة الجراحية Surgical treatment

مع أن اليود المشع أكثر طريقة شائعة الاستعمال في معالجة المصابين بمرض جريفز في الولايات المتحدة، فان لاستئصال الدرقية دون الكامل فوائد معينة. و يستدعي استئصال الدرقية عادة لمرضى الدراقات الكبيرة، والدراق السمي المتعدد العقيدات خصوصاً إذا كان قبط اليود المشع من قبل الدراق منخفضاً. وسبب ذلك أن جرعة يود مشع أكبر يجب استعمالها، كما أن اليود المشع لا يزيل الدراق. والمرضى الآخرون المرشحون للاستئصال



الشكل ٥ ـ ١٣

أ ـ شكل العلاقة المكانية بين الغدوم والغدة الدرقية. يفترض أن يكون حجم الدرقية وموقع العقيدة بحيث يبعد مركز العقيدة ٦ سم من حافة الفص المقابل. تستعمل الدوائر المتراكزة لتشير الى الجرعة في أماكن مختلفة من مركز عقيدة قطرها ٤ سم تتلقى ٣٠٠٠٠ راد من يود ١٣١. ب ـ الجرعة الشعاعية في نقاط تبعد ١ سم الى ٦ سم من مركز عقيدة قطرها ٤ سم تتلقى ٣٠٠٠٠ راد من يود ١٣١. قطر العقيدة مبين في المنطقة المظللة. الاشعاع في العقيدة، محسوب ميليكوري من يود ١٣١، مبين في الحيز البيضاوي، وجرعة جاما الشعاعية محسوبة بـراد في نقاط متباعدة من مركز العقيدة مبينة في المستطيلات.

(From Gorman, C.A., and Robertson, J.S.: Ann. Intern.Med. 86: 85. 1978)

الدرقي هم :

١. مرضى الدراق السمي الذي يسبب أعراضاً موضعية كالألم وعسر البلع ، لأنه من المحتمل ألا تشفى الأعراض باليود المشع

٢. مرضى العقيدات «الباردة» داخل الغدة السمية لأن نسبة حدوث السرطان في هذه الغدد مساو ية لها في عقيدات دراقات سو ية درقياً [١٨]

٣. مرضى يخشون التعرض للاشعة

٤. مريضات حوامل لم تتم السيطرة عليهن بأدو ية مضادة الدرقية لأن غدة الجنين الدرقية المشععة معرضة لحدوث تغيرات ورمية فيما بعد بصورة أكبر [٧٠]

٥. سيدات أكبر سناً (٣٠ ــ ٤٠ عاماً) يرغبن في الحمل بعد معالجتهن مباشرة ، لأن الجراحة أسرع طريقة تجعل المفرطة درقياً سو ية ، ولأن معظم الاطباء ينصحون بتجنب الحمل لمدة عام بعد المعالجة باليود المشع [٢٧]

٦. مرضى بدون أعراض أو لا يستطيعون تناول الأدو ية لأن حدوث قصور الدرقية بعد المعالجة باليود المشع أعلى منه بعد استئصال الدرقية دون الكامل [١٣]

التحضير للمعالجة الجراحية Preparation for surgical treatment

يجب قبل استعمال أية معالجة اجتثاثية ، جعل كل المفرطين درقياً اسو ياء درقياً بالفعل . و يتحقق هذا عادة بمعالجة هؤلاء المرضى بأدو ية أميدات الثيون (برو بايل ثيو يوراسيل او ميثيمازول [تابازول]) . وجرعة برو بايل ثيو يوراسيل المطلوبة تقرب من ١٠ أضعاف جرعة الميثيمازول (الجدول ٥ ــ ٤) . والفرق السريري الأكبر بين هذه المستحضرات هو أن مدة عمل الميثيمازول أطول من مدة عمل البرو بايل ثيو يوراسيل ، ولهذا يوصف في البداية كل ٨ ساعات عادة ، و بعد أن يصبح المريض سو ياً درقياً ، تعطى الجرعة مرة واحدة في اليوم ، (راجع القسم الاسبق عن أدو ية مضادة الدرقية) . ويمنع برو بايل ثيو يوراسيل تحو يل ت٤ إلى ت٣ خارج الدرقية أيضاً ، بينما لا يفعل الميثيمازول ذلك . ويجب أخذ برو بايل ثيو يوراسيل كل ٦ ساعات عن طريق الفم . و يستطيع المعالج السريري ، في مرضى الانسمام الطفيف ، الانتظار للتأكد من التشخيص قبل بدء العلاج ، وفي الانسمام الدرقي الشديد يعطى كابح بيتا الادرينالي ß adrenergic blocker برو برانولول (٥ ــ ٤٠ مغم أربع مرات يومياً عن طريق الفم) لمعالجة أعراض المرض .

و يضاف محلول لوغول Lugol's (يود في يوديد البوتاسيوم)، أو يوديد البوتاسيوم (٣ نقط مرتين يومياً عن طريق الفم) إلى أدو ية مضادة الدرقية قبل العملية بعشرة إلى أربعة عشر يوماً، للاقلال من وعائية vascularity ، وهشاشية الغدة. وكان بلامر عام ١٩٢٣ أول من أوصى باستعمال اليوديد الذي يحبط صنع وإطلاق هورمونات الدرقية[٣٠٦،٢١٣] في معالجة مفرطي الدرقية قبل العملية.

وقد يوجد لدى أحد المرضى النادرين المرشحين للجراحة، تعداد خلايا بيضاء كلي متدنّ، أو تعداد محببات granulocyte كلي أقل من ١٠٠٠. وتستبعد المعالجة الجراحية في هؤلاء المرضى بسبب زيادة نسبة الانتان، حتى يزداد تعداد الخلايا البيضاء أو المحببات فوق ١٠٠٠.

أدو ية بيتا الأدرينالية ß ADRENERGIC MEDICATIONS

لقد عرف منذ سنوات عديدة أن المظاهر السريرية لفرط الدرقية توحي بازدياد النشاط الودي. وقد اشتملت المحاولات الأولى في معالجة فرط الدرقية على قطع الودي في الرقبة cervical stmpathectomy [٩٠]، واستئصال الكظرية أو قطع عصبها[٢٩]. وكانت طرق المعالجة هذه غير ناجحة. ولكنه تم تحقيق بعض النجاح باستعمال عدد من الأدو ية التي تقلل من فرط النشاط الودي، وتشمل ريزيربين reserpine [١٨]، وألفا ميثايل دو با[١٩١]، وجوانيثيدين[٢٠٣]. واستعمل البروناثول pronathol أول كابح بيتا، بصورة مؤقتة بسبب مضاعفاته[٢٠٢]. ولكن البرو برانولول الذي استعمل في البداية في معالجة مرضى نوبة الفرط الدرقي، أصبح الآن علاجاً مهماً في معالجة معظم مفرطي الدرقية. ورغم أن لكوابح بيتا تأثيراً محدوداً، أو معدوماً على المهام الدرقية[٦٦،٩٤،١٣٨،١٥٦]، فقد أوصي باستعمالها بالمشاركة مع أدو ية مضادة الدرقية الأخرى، و يوديد البوتاسيوم[٥١]، أو بمفردها في التحضير للمعالجة الاجتثاثية[٥٢،١١٤،٢٢١].

وفوائد المعالجة بالبرو برانولول التي تم ذكرها هي:

١. اختصار كبير في الوقت اللازم لتحضير المريض للمعالجة الاجتثاثية
٢. مرونة أكثر في اختيار الوقت الملائم لاجراء الجراحة
٣. خفض وعائية الغدة الدرقية[١١٤،١٤٥]

٤ . انخفاض فقدان الدم في أثناء العملية[١٩٤]
٥ . زيادة مرونة الغدة الدرقية وسهولة تحريكها

ويخفف البرو برانولول بشكل دائم، من تسارع القلب، والرعشة، والقلق، والحيرة عند مرضى فرط الدرقية، كما يخفف في بعض الأحيان أعراض التعرق، وقلة احتمال الحرارة، واعتلال العضلات، وعلامات العينين الأدرينالية. إلا أنه لا يؤثر على استهلاك الاكسيجين، والدراق، ولغط الدرقية thyroid bruit، أو جحوظ العينين.

وقد أشار فيك Feek وزملاؤه[٥١] إلى ان الجمع بين يوديد البوتاسيوم والبرو برانولول قبل الجراحة، ربما كان التحضير الأمثل للمصابين بمرض جريفز. فقد لاحظوا أنه عندما عولج عشرة مرضى بالبرو برانولول (٨٠ مغم كل ٦ ساعات لفترة قبل العملية متوسطها ٤ أسابيع وتمتد من ١٧ ــ ٨٥ يوماً) مع يوديد البوتاسيوم (٦٠ مغم ٣ مرات يومياً لمدة ١٠ ايام) قبل العملية، كان هناك انخفاض كبير في مستو يات الهورمون الدرقي في المرضى العشرة جميعهم. وفي تسعة من العشرة انخفض التيروكسين وثلا ثي يود التيرونين الكليان في المصل إلى حدود المدى العادي، وكان هناك دليل على زيادة أو «افلات» مستو يات الهورمون الدرقي إلى المدى السمي لدى مريضين اثنين. وقد نشر اميرسون Emerson واندرسون Anderson وهوارد Howard[٤٣] سابقاً، أن ١٥٠ مغم يوديد بوتاسيوم يومياً أحدثت انخفاضاً في التيروكسين وثلا ثي يود التيرونين الكليين في المصل خلال بضعة أيام، ولكنه ندر أن وصلت المستو يات إلى المدى السوي درقياً، وفي بعض المرضى ارتفعت المستو يات قبل نهاية الأ يام العشرة من المعالجة. إن المعلومات الأخيرة تؤكد الانطباع بأن اليوديد بمفرده ليس تحضيراً ملائماً لمرضى فرط الدرقية.

وعموماً لا يوصى باستعمال البرو برانولول بمفرده كمعالجة رئيسية لمرضى فرط الدرقية المرشحين للجراحة، لأنه يفشل في إزالة تسارع القلب في أثناء الراحة حتى عند استعمال جرعات ١٦٠ مغم كل ٨ ساعات[٥١،١٣١]. وقد حدثت نو بات درقية crises thyroid أيضاً عند المرضى الذين تم تحضيرهم بالبرو برانولول فقط[٤٦،٩٢]. وهناك دلائل تجريبية توحي بانخفاض استجابة الجلوكوز إلى الاجهاد الجراحي مع ميل نحو تدني السكر في الدم عند هؤلاء المرضى[٨٩،١٠٤،١١٩]. و يشيع تلف الكبد أكثر عندما يستعمل الهالوثين في تخدير حيوانات تتناول البرو برانولول وهي انسمامية درقياً[٢١٥]، إلا أن هذا لم يلاحظ

عند الانسان.

و بسبب سلامة استعمال الطريقة العادية المؤكدة في تحضير مرضى السمية الدرقية للجراحة بأميدات الثيون واليوديد، فانني أوافق فيلي Feely وزملاءه[٥٢] بأن البرو برانولول بمفرده لا يمكن أن يوصى به، خصوصاً في مرضى السمية الدرقية الشديدة. ومع هذا فان الجمع بين البرو برانولول واليوديد مفيد جداً خصوصاً للمرضى الذين لديهم حساسية لأميدات الشيون، أو لمرضى بدون أعراض ولا يلتزمون بأخذ الدواء كما يوصف لهم، أو للمرضى الذين يصعب جعلهم أسو ياء درقياً قبل العملية.

وعندما يستعمل البرو برانولول في تحضير مريض مفرط درقياً للجراحة، يجب استمرار الدواء لمدة ثلا ثة أيام بعد العملية على الأقل، لأن الحياة النصفية لتيروكسين ي هي حوالي اسبوع، بينما الحياة النصفية للبرو برانولول هي حوالي ساعتين إلى اربع ساعات، لذلك فان احتمال حدوث نو بة درقية كبير بالرغم من أستئصال الدرقية المسبق[٤٨،١٧٩]. و يعطى المرضى المحضرون بالبرو برانولول الدواء مع رشفة ماء عندما يستدعون لغرفة العمليات، وهذا يغني عن إعطاء البرو برانولول في الوريد في أثناء العملية. وعندما يصبح ضرورياً إعطاء البرو برانولول في الوريد في أثناء العملية بسبب تسارع القلب أو ارتفاع الحرارة، يجب اعطاء جرعات صغيرة معيرة (حوالي ٥ر٠ ـــ ١ مغم مع مراقبة تخطيط القلب). ويحدث أكبر مفعول للدواء بعد إعطائه بدقائق[١١٧]. وقد يفضل النادولول nadolol كابح بيتا ذو التأثير الطو يل المفعول، عن البرو برانولول، لأن فترة عمله أطول (حياته النصفية ١٤ ـــ ١٧ ساعة ويمتد تأثيره العلاجي إلى ٢٤ ساعة على الأقل)[٤٠،٤١]. ولكن المعلومات عن سلامة النادولول لا تزال محدودة جداً حتى يوصى باستعماله.

و ينهى عن إعطاء البرو برانولول وكوابح بيتا الأخرى في معالجة المصابين بالربو وامراض المجاري الهوائية الانسدادية، لان هذه الادو ية تزيد بشكل كبير، مقاومة الرئة عند هؤلاء الاشخاص. كما ينهى عن استعمالها أيضاً، في معالجة المصابين ببطء القلب الجيبي sinus bradycardia، والمصابين بهبوط القلب ذي النتاج المنخفض low output cardiac failure، لأنها تزيد هبوط القلب سوءا. ولا يوصى بالبرو برانولول أيضاً للمرضى الذين يعالجون بأدو ية مضادة الاكتئاب، مثل محبطات ثلا ثي الأكسيديز الحلقي أو أحادي أمين الأكسيديز tricyclic or monoamine oxidase inhibitors، لأنه

ربما يسبب فرط ضغط شديداً [١٤٣]. وفي أغلب الأحوال يجب عدم إعطاء البرو برانولول لمدة طويلة من الوقت في أثناء الحمل، لأنه يعبر المشيمة، وربما زاد من نشاط الرحم، وأخر محو العنق cervical effacement، وأدى إلى إطالة الحمل وإطالة الوضع [٩،٢٠٤]. وأهم من ذلك فانه يمكن أن يضعف تنفس الجنين في أثناء الولادة، إضافة إلى ذلك فهو يؤدي إلى مشيمة صغيرة، وإلى تدني السكر الدموي في الجنين، وإعاقة نمو الجنين، وإلى خلل في الاستجابة إلى عوز الاكسيجين [٦١،١٩٩].

المعالجة الجراحية Surgical treatment

إن مزايا معالجة الفرط الدرقي جراحياً، إذا توافر إجراء استئصال درقي دون الكامل وكان كافياً، هي السيطرة على فرط الاستقلاب في مرض جريفز بشكل أسرع من اليود المشع، والامكانية الأكبر في جعل المريض وابقائه سوياً درقياً. إلا أن هناك اسئلة عديدة يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار منها:

١. ما هو حجم الدرقية الباقي الذي يجب الابقاء عليه للاقلال من حدوث فرط درقي راجع أو متبق، والاقلال من نشوء قصور درقي؟
٢. ما هي العوامل الأخرى التي تؤثر على حدوث قصور الدرقية بعد استئصال الدرقية دون الكامل؟

القصور الدرقي أو الفرط الدرقي الراجع أو المتبقي

HYPOTHYROIDISM OR RECURRENT OR PERSISTENT HYPERTHYROIDISM

اختيار حجم الدرقية الباقي

SELECTING THE SIZE OF THE THYROID REMNANT

إن نسبة حدوث القصور الدرقي بعد استئصال الدرقية لمعالجة الفرط الدرقي التي تم ذكرها، تتراوح بين ٩،٢٪ و ٤٨٪ [١٤٠،١٤٢]. و يعتمد الاختلاف الكبير في حدوثه على العوامل الآتية مرتبة حسب أهميتها:

١. الحجم الباقي
٢. طريقة إجراء العملية

٣. درجة الارتشاح الليمفاوي
٤. نشاط المناعة الذاتية وعيارات أجسام مضادة الدرقية
٥. تعريف قصور الدرقية.

إلا أن هناك عوامل أخرى لا يبدو أن لها تأثيراً على حدوث قصور الدرقية. وهي :

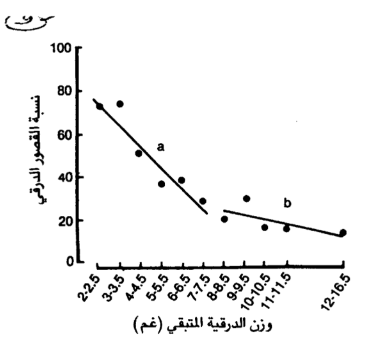
١. مدة المعالجة بأدو ية مضادة الدرقية
٢. حجم الدراق
٣. فصيلة الدم
٤. العمر (باستثناء إمكانية نسبة رجعة أكبر عند الاطفال)

هناك قليل من الشك بأن حجم الدرقية الباقي مهم؛ إذ ينشأ قصور درقي لدى جميع المرضى المعالجين باستئصال درقي كامل. و يستعمل استئصال الدرقية الكامل أحياناً في معالجة المرضى الذين لديهم سرطان درقي متزامن، و / أو المرضى الذين لديهم جحوظ عينين شديد بسبب اعتلال الغدد الصماء[٢٦،١٦٢]. وقد بين ميتشي Mitchie [١٤٢] العلاقة المباشرة بين صغر حجم الدرقية الباقي ونشوء القصور الدرقي، على الأقل بالنسبة للبواقي التي تتراوح بين ٢ و ٧٫٥ غم (الشكل ٥ ــ ١٤). أما بالنسبة للمرضى الذين تتراوح درقياتهم الباقية بين ٧٫٥ و ١٦٫٥ غم، فالعلاقة ضعيفة بين صغر حجم الدرقية الباقي نسبياً والقصور الدرقي بعد العملية. وكما هو متوقع، ينشأ القصور الدرقي لدى قلة من مرضى الدرقيات الباقية الكبيرة[١٤٢]. وقد أثبت باحثون آخرون هذه المعلومات *.

والمشكلة الرئيسية التي تواجه الجراح هي : أنه بالرغم من أن الدرقيات الباقية الأكبر حجماً تقلل بصورة كبيرة من نشوء القصور الدرقي فيما بعد، فانها تزيد من فرصة حدوث فرط درقي راجع أو متبق. وهكذا أشار كرايل Crile وماكولا McCullagh [٣٠] إلى أن نسبة حدوث القصور الدرقي تتناسب تناسباً عكسياً مع الحجم الباقي، وأن نسبة حدوث الفرط الدرقي الراجع يتناسب تناسباً طردياً معه. وهذا صحيح بالتأكيد عندما تكون الدرقية الباقية صغيرة جدا أو كبيرة جدا، وليس صحيحاً بالضرورة بالنسبة للاحجام الباقية التي تتراوح بين ٤ و ١٠ غم.

---

* انظر المراجع ١٦، ٢٥، ٤٩، ٧١، ١٥٤.



الشكل ٥ ـ ١٤

علاقة القصور الدرقي مع حجم الدرقية المتبقية: أ ـ ٢ الى ٥ر٧ غم (انحدار ٦ر٩٪/ غم). ب ـ ٨ الى ٥ر١٦ غم (انحدار ١ر٢٪/ غم).

(From Michie, W.: Br. J. Surg. 62: 673, 1975, by permission Butterworth and Co. [publishers] Ltd.)

وذكر كولك Kalk وزملاؤه[٩٣] أنه كان لدى ٥٠٪ من المرضى الذين حدث عندهم فرط درقي راجع، درقية باقية أكبر من ٢٠ غم، وأن انتكاس ٥ من ٦ مرضى (٨٣٪) تم خلال سنة. وقد سجل ماكيوشي Makiuchi وزملاؤه[١٢٦] نسبة الهدأة remission rate بين مجموع ٤٣٣ مريضاً بفرط درقي، فكانت ٤ر٩٢٪ لدى ٢٧٧ مريضاً، درقيتهم الباقية تعادل ١٠ غم أو أقل؛ و ٣ر٨٤٪ لدى ١٤٠ مريضاً، درقيتهم الباقية تعادل ١١ ـ ٢٠ غم؛ و ٣٣،٣٪ بين ١٢ مريضاً، درقيتهم الباقية أكبر من ٢١ غم. لهذا لا يوجد مبرر لترك جزء باق أكبر من ١٠ غم.

وقد لاحظ أولسن Olsen ونيشياريس Nishiyarise وجرابر Graber[١٥٧] أن ٨٨٪ من القصور الدرقي ينشأ قبل مرور عام لدى المصابين بمرض جريفز الذين عولجوا باستئصال درقي دون الكامل، وأن ٩٩٪ منه ينشأ قبل مرور عامين. وبالرغم من أن عدة باحثين يوافقون على أن الاتجاه نحو القصور الدرقي قليل أو معدوم بعد نهاية العامين الأولين الذين يليان استئصال الدرقية دون الكامل *، فإن بعض التقارير تشير إلى أن هذا الاتجاه يبقى

* انظر المراجع ٢٥، ٧٤، ٨٢، ١٢٦، ١٥٤.

مستمراً لعدة سنوات بعد العملية، بزيادة سنوية تتراوح بين ٠٫٧٪ و ١٫٧٪[١٣، ١٥٣].

وأوحى بيج Pegg[١٦١] بأن هناك ميلاً طبيعياً نحو الانخفاض التدريجي في المهام الدرقية يتجه صوب القصور الدرقي لدى بعض المرضى المصابين بمرض جريفز، وأن استئصال الدرقية دون الكامل يعجل المسار الطبيعي للمرض فقط. إن هذا الافتراض يتفق مع نشوء القصور الدرقي الملحوظ لدى بعض المرضى الذين عولجوا بأدوية مضادة الدرقية وحدها[٢١٤].

وقد أوضح جرين Green وويلسون Wilson[٧١] الارتباط بين الارتشاح الليمفاوي المشاهد في الدرقية، والقصور الدرقي في وقت لاحق بعد العملية. ووجد بليشيه ـ تافت Blichert-Toft وزملاؤه[١٦] ارتشاحاً ليمفاوياً كبيراً عند خمسة (٤٢٪) من مرضاهم الاثني عشر الذين نشأ لديهم قصور درقي. وهكذا يبدو أن هناك احتمالاً للاتجاه نحو القصور الدرقي بعد العامين الأولين من استئصال الدرقية دون الكامل، ولكن نسبة حدوثه منخفضة (الشكلان ٥ ـ ١١ و ٥ ـ ١٢). كما يبدو أن هناك علاقة بين عيارات أجسام مضادة الدرقية (اختبار تثبيت المتممة واختبار الخلايا الحمراء المتسفعة complement fixation and tanned red cell tests) وبين نشوء القصور الدرقي بعد استئصال الدرقية أيضاً[٨٨]. ولقد تأكّدت الدراسات التي تربط درجة الارتشاح الليمفاوي وظواهر المناعة الذاتية بنشأة القصور الدرقي، من باحثين آخرين[١٦، ٨٨، ٢٢٠]. إنّ هذه الدراسات مهمّة، لإمكانية قدرتها على التنبؤ، وإرشاد الجراح إلى المقدار الذي يجب استئصاله من الدرقية.

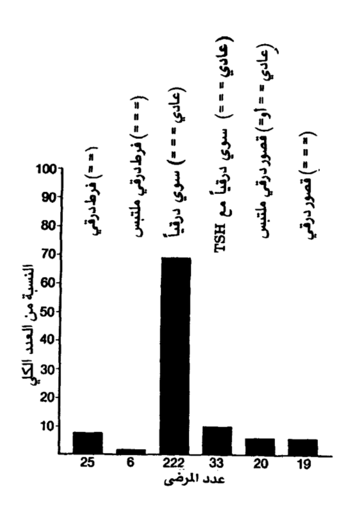
ولاحظ تودليفسون Thjodleifsson وزملاؤه[١٢٩] أن نسبة حدوث القصور الدرقي لدى المرضى بعد العملية في أبردين في اسكتلندا الفقيرة باليود، أعلى خمس مرات منها لدى المرضى في آيسلندا الغنية باليود. كان هذا بالرغم من الحقيقة بأن الطرق المستعملة جراحياً وحجم الدرقية الباقي، كما هو واضح، متماثل في المنطقتين. ويوحي هذا التقرير بأن العوامل البيئية قد تكون مهمة في نشأة القصور الدرقي بعد العملية. ورغم أن اليود كان العامل البارز المسبب لهذا الفرق، فقد أشارت دراسة لاحقة من منطقتين في الدانمارك إلى أن حدوث القصور الدرقي لم يختلف كثيراً بين المناطق الفقيرة والغنية باليود[١٢٢].

وعمر المرضى، وإصابتهم إما بدراق منتشر، أو سمي عقيدي مهم أيضاً. وهكذا

فـان الـقـصور الدرقي نادر بعد إزالة عقيدة درقية «ساخنة» ذاتية وظيفياً، باستئصال الكتلة أو بـاستئصال فص جزئي أو كامل. وهناك نقاش حاد عما إذا كان حدوث القصور الدرقي عـنـد مـرضى الـدراق العقيدي السمي أعلى[٤٨]، أو أدنى[١٢٣] منه عند المصابين بمرض جريفز (دراق سـمـي مـنـتشر). وإنـنـي أفـضل ترك جزء باق أكبر بعض الشيء عند المرضى بدون أعـراض المـصـابين بأي من مرض جريفز أو دراق عقيدي سمي لتجنب حدوث قصور درقي واضـح. و يوصى باستعمال الهورمون الدرقي من قبل المرضى الذين لديهم أعراض والمصابين بـدراق عقيدي سمي، بغض النظر عن المهام الدرقية بعد العملية، وذلك للسبب نفسه الذي مـن أجـلـه يـوصى باستعمال الهورمون الدرقي من المرضى المصابين بدراق عقيدي غير سمي، وهو منع حفز الموجهة الدرقية TSH للنسيج الدرقي الباقي.

إن تـعـريـف الـقصور الدرقي ومدة المتابعة مهمان أيضاً. فهكذا أوضح تافت Toft وزمـلاؤه[١٩٥] أنـه بالرغم من أن مستويات ت٣ و ت٤ في المصل، ربما كانت متدنية موحية بـقـصـور درقـي في الـبـدايـة (حـتـى ٦ أشـهـر بعد العملية)، فان هورمونات الدرقية تعود إلى المـسـتـو يـات الـعـادية لدى كثير من هؤلاء المرضى قبل مضي ٦ أشهر من العملية. وقد ذكر مـاكـيـوشي Makiuchi وزمـلاؤه[١٢٦] أن مـسـتـو يـات ت٣ و ت٤ المـصلية كانت أدنى ما يمـكـن، بـعـد حـوالي شـهـر من الجراحة على الدرقية، وأن مستويات الموجهة الدرقية المصلية كـانـت أعلى مـا يمـكـن بـعـد ٣ أشـهـر مـن الـعـمـلـيـة، ولكن هورمونات الدرقية عادت إلى المستويات العادية بعد ١٢ إلى ١٥ شهراً من العملية. لذلك فإن المرضى المشخصين قاصرين درقـيـاً بـعد أشهر من العملية مشمولون على الغالب ضمن مجموعة المرضى الذين حكم عليهم بالقصور الدرقي، بالرغم من أنهم يصبحون أسو ياء درقياً إذا ما تو بعوا لمدة أطول.

وقـام نـوتشي ومـوراكـامـي ونوتشي[١٥٤] بدراسة ٣٢٥ مريضاً بعد ٤ ــ ١٣ عاماً من إجـراء اسـتـئـصـال درقـي دون الـكامل لمعالجتهم من مرض جريفز. وقد وجدوا فرطاً درقياً متبقياً أو راجعاً لدى ٧ر٧٪ منهم، وقصوراً درقياً جلياً لدى ٨ر٥٪ منهم، وفرطاً درقياً ملتبساً عـنـد ٨ر١٪ مـنـهـم، وقـصـوراً درقـيـاً ممكناً عند ٢ر٦٪ منهم؛ وكان ٣ر٦٨٪ منهم أسو ياء درقـيـاً، و٣ر١٠٪ منهم أسو ياء درقياً ومستو يات الموجهة الدرقية عندهم مرتفعة (الشكل ٥ ــ ١٥). ثم قاموا بإعادة دراسة ١٨٦ مريضاً منهم بعد ١٨ شهراً، مستعملين تصنيف المهام الـدرقـية نفسه. ووجدوا تغيراً في المهام الدرقية عند ٤٦ مريضاً (٢٤٪)، فتحسنت عند ٣٢



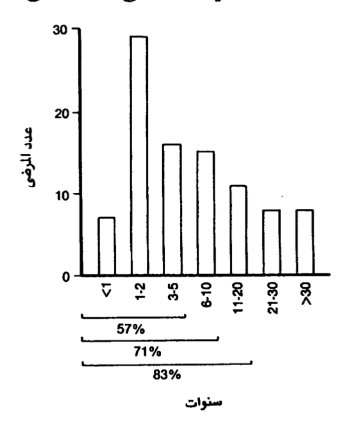
الشكل ٥ ـ ١٥

المهام الدرقية بعد استئصال الدرقية دون الكامل. (بناء على معلومات من (Noguchi, S., Murakami, N., and Noguchi,A.:68:105,1981 .

مريضاً يشملون مريضاً واحداً كان لديه قصور درقي جلي، وسبعة مرضى كان لديهم قصور درقي ممكن، حيث اصبحوا اسوياء الدرقية تلقائياً. وقد حفظت جميع عينات الدم المأخوذة في أثناء الدراستين، ثم قيست في وقت واحد لاستبعاد الخطأ المخبري أو الاختلاف بين المقايسات كسبب للفروقات الملحوظة. إن هذه الدراسة مهمة لأنها تبين إمكانية تغير المهام الدرقية بعد أربع سنوات من الجراحة، تماماً كما يحدث قبلها.

وبالرغم من أن معظم حالات القصور الدرقي تحدث خلال عامين من المعالجة الجراحية، فإن مثل ذلك لا يمثل حالة الفرط الدرقي الراجع. فهكذا لاحظ كولك Kalk

وزملاؤه[٩٣] أنه بين ٩٤ مريضاً مصابين بفرط درقي راجع، حدثت الرجعة لدى ٥٧٪ منهم خلال ٥ سنوات، ولدى ٨٣٪ منهم قبل مرور ٢٠ عاماً (الشكل ٥ ــ ١٦). وهناك قليل من الشك بأن نسبة الرجعة عند المرضى الذين لديهم درقية باقية كبيرة كانت أعلى، إلا أن ترك جزء باق صغير لا يحول دون الرجعة عند بعض المرضى. وهناك دلائل تفيد بأن مرضى الفرط الدرقي الراجع، خصوصاً إذا رجعت الحالة بعد ترك درقية باقية صغيرة فقط، مؤهلون لرجعة ثانية إذا عولجوا بالجراحة. وهكذا حدثت رجعة أخرى عند عشرة مرضى ذكرهم مكلارتي McLarty وزملاؤه[١٤١] وعند خمسة مرضى ذكرهم هيدلي Hedley وزملاؤه[٨١]، بعد استئصال الدرقية مرتين أو اكثر. وعلى أية حال، تمت استجابة هذه الغدد إلى اليود المشع. أما الذين لم تتم السيطرة على الفرط الدرقي عندهم بعد جرعة أو اكثر من اليود المشع، فغالباً ما استجابوا بسهولة لاستئصال الدرقية دون الكامل. ولقد عالجت عشرة من هؤلاء المرضى جراحياً بسبب فرط درقي متبق أو راجع بعد اليود المشع، ولم تظهر لدى أي



الشكل ٥ ـ ١٦

فرط الدرقية الراجع عند ٩٤ مريضاً.

(بناء على معلومات من Kalk, et al.: Lancet, 1:291, 1978)

منهم رجعة أخرى، بالرغم من أن عدداً منهم أصبحوا قاصرين درقياً.

وأفضل وقت لتقييم المهام الدرقية هو بعد ٦ أشهر من العملية الجراحية. فاذا كانت مستويات ت٤ و ت٣، والموجهة الدرقية عادية لدى المرضى في ذلك الوقت، فانهم سيبقون أسوياء درقياً على الغالب. وإذا كانت مستويات ت٤ و ت٣ عادية، ولكن مستويات الموجهة الدرقية مرتفعة، فسينشأ لدى بعض هؤلاء المرضى قصور درقي في النهاية، بينما يبقى البعض الآخر سوياً درقياً [١٩٨]. وإذا كانت الموجهة الدرقية مرتفعة وأجسام مضادة الدرقية مرتفعة أيضاً، عندها تكون الفرصة مهيأة أكثر ليصبح المريض قاصراً درقياً [٤٩].

وعند اختيار الحجم المناسب للدرقية الباقية، يجب أن يأخذ الجراح النتيجة النهائية المتوخاة بعين الاعتبار. إن درقية باقية تعادل ٨ غم تؤدي إلى أعلى نسبة من الأسوياء درقياً [١٤٣]. وهذا الحجم الباقي هو المطلوب بالتأكيد لمريض بدون أعراض يحتمل ألا يأخذ الأدوية الدرقية إذا نشأ لديه قصور درقي. ومن ناحية أخرى، إذا رغب الجراح في تجنب الفرط الدرقي الراجع، يترك عندئذ ٤ غم أو أقل كدرقية باقية، أو أكثر من ذلك، يجري استئصالا درقياً كاملا. و يوصى بترك درقية باقية أكبر عند المرضى الذين لديهم عيارات مرتفعة من أجسام مضادة الدرقية، أو ارتشاح ليمفاوي واسع. وسيصبح بالامكان، عندما يعرف سبب مرض جريفز، معرفة طريقة أدقّ لتقدير الحجم الباقي الأنسب.

استئصال الدرقية دون الكامل SUBTOTAL THYROIDECTOMY

تشمل الخطوات الجراحية لمعالجة الفرط الدرقي، إزالة كل النسيج الدرقي عادة، ما عدا ٤ ــ ٩ غم. ويجري معظم الجراحين استئصالا درقياً دون الكامل على الجانبين (الباب التاسع).

وعندما أجري استئصالا درقياً لمصاب بمرض جريفز، أقوم باجراء استئصال فص كامل مع البرزخ على جانب واحد، ثم أجري استئصال فص دون الكامل على النسيج المتبقي. و بالرغم من أن هذه الطريقة تستغرق مدة أطول، إلا أنها تسمح بترك جزء باق أكبر على جهة واحدة، فيكون العصب الراجع عموماً، في مأمن في جهة الاستئصال الجزئي،

لأن التشريح لا يمتد كثيراً إلى الجانب، لدرجة تسمح بإيذاء عصب الحنجرة الراجع أو الغدة الدريقية.

وهكذا فان المعالجة الجراحية للغدة الدرقية الفعالة، ناجعة جداً، وهي الطريقة التي تجعل المريض وتبقيه سوياً درقياً في أغلب الأحيان. و بالرغم من أن المضاعفات مثل بحة الصوت المستديمة (نتيجة إيذاء عصب الحنجرة الراجع)، أو القصور الدريقي (نتيجة إيذاء أو احتباس دم الغدد الدريقية) يمكن أن تحدث، فانها نادرة (أقل من ٣٪).

اعتبارات خاصة SPECIAL CONSIDERATIONS

الحمل وفرط الدرقية Pregnancy and hyperthyroidism

إن لدى ٠٧٥ر٠٪ من السيدات الحوامل فرطاً درقياً عندما يتم الاخصاب، أو ينشأ هذا الاضطراب في أثناء الحمل[11]. و يسبب الحمل نفسه تغيرات فسيولوجية عديدة في المهام الدرقية، التي يمكن أن تماثل الظواهر السريرية لفرط الدرقية، مثل: الدراق وزيادة نسبة الاستقلاب والخفقان وتسارع القلب وعدم الاستقرار العاطفي وقلة تحمل الحرارة[20]. لذلك يصعب وضع التشخيص، وغالباً ما يكون متأخراً. إلا أن هناك ظواهر سريرية معينة تساعد في وضع التشخيص القطعي ـــ ارتشاح العينين، والتغيرات الجلدية، ولغط فوق الغدة الدرقية، ورعشة دقيقة، وارتفاع ضغط النبض.

وترتفع مستويات ت٤ و ت٣ المصلية في أثناء الحمل، بسبب وجود مستويات مرتفعة من جلوبيولين رابط التيرونين TBG[39]. إلا أن هورمونات الدرقية الحرة لدى السويات درقياً تبقى عادية، بينما تزداد عند المصابات بالفرط الدرقي[197].

وعندما يتم تشخيص الفرط الدرقي عند الأم، يمكن معالجته بأمان بأدنى جرعة من الميثيمازول أو البروبايل ثيويوراسيل، تبقي المريضة سوية درقياً[189]. ويجب أن تخفض أدوية مضادة الدرقية في أثناء الأسابيع الستة الأخيرة من الحمل، لأن هذه الأدوية تعبر المشيمة، بينما لا يفعل ت٤ و ت٣ ذلك عادة[21]. وبما أن أدوية مضادة الدرقية تعبر المشيمة وتؤثر على درقية الجنين، فان الموجهة الدرقية TSH تزداد عند الجنين وقد يسبب ذلك حدوث دراق وليدي[32]. ويحدث إملاص stillbirth أو إجهاض عند حوالي ١٢٪ من السيدات الحوامل[101] اللائي عولجن بأدوية مضادة الدرقية. وتفرز أدوية أميدات الثيون في

الحليب من الثدي أيضا، لذلك يجب على الأم التي تتناول أدو ية مضادة الدرقية ألا ترضع[٤٢].

ويمكن استعمال البرو برانولول مؤقتاً في معالجة الفرط الدرقي في أثناء الحمل، ويجب ألا يستعمل باستمرار، لأنه كما ذكر سابقاً يؤدي إلى تخلف النمو داخل الرحم، وتدني السكر في الدم، و بطء القلب[٢٢]. كما يجب عدم استعمال بيركلورات و يوديدات البوتاسيوم في أثناء الحمل لأنها من الممكن أن تسبب دراقاً وليدياً مما يؤدي إلى انسداد الرغامى (القصبة الهوائية)[٤٢]. ومع ذلك يمكن استعمال اليوديد لمدة ١٠ ـــ ١٤ يوماً في تحضير الأم الحامل لاستئصال الدرقية. واستئصال الدرقية في أثناء أثلوث الحمل الثاني هو العلاج المفضل للمفرطات درقياً اللائي يحتجن إلى كميات كبيرة من أدو ية مضادة الدرقية لجعلهن وابقائهن سو يات درقياً. إن الفرط الدرقي غير المعالج، أو الذي عولج معالجة غير وافية، يؤدي أحياناً إلى ولادة مبكرة[٢١]. ويجب على المريضة بعد استئصال الدرقية دون الكامل تناول تيروكسين ي المعاوض حتى الوضع، لمنع خطر حدوث قصور درقي عند الأم. ويمنع استعمال اليود المشع تماماً في أثناء الحمل، لأن يود ١٣١ يعبر المشيمة. وتحتجز درقية الجنين يود ١٣١ بعد الأسبوع الثاني عشر من الحمل، وأنسجة الجنين حساسة لأذى الاشعاع أكثر من أنسجة البالغين[٢١،٣٢]. وإنّ المولودين لأمّهات حملن المدة كاملة وعولجن بأدوية مضادة الدرقية، معرضون أيضاً لخطر حدوث فرط درقي وليدي[١٥٥،١٧١،١٩٧]. ويحدث هذا أكثر ما يمكن عند المولودين حديثاً لأمهات ذات مستويات مرتفعة من أجسام مضادة منبهة للدرقية (أ م د)، أو جلوبيولين مناعي منبه الدرقية (ج م م د)، أو لأمهات لديهن جحوظ شديد في العينين ووذمة مخاطية أمام الساق pretibial edema[١٩٧].

فرط الدرقية عند الأطفال Hyperthyroidism in children

ينتج فرط الدرقية الوليدي عن عبور جلو بيولينات المناعة المنبهة للدرقية (ج م م د) المشيمة من الأم إلى الجنين[٣٤، ١٣٩]. ويمكن أن يكون لدى هؤلاء الرضع دراق، وجحوظ عينين، و وذمة مخاطية أمام الساق، وظواهر فرط درقي سريري[١٥٥، ١٧١، ١٩٧]. وتكون مستو يات ج م م د مرتفعة عادة عند كل من الأم والرضيع، وقد تبقى كذلك لمدة قد تطول إلى ٦ أشهر[٢١١]. ويجب أن تشمل معالجة الفرط الدرقي الوليدي استعمال أدو ية مضادة

الـدرقيـة، الـتـي يجـب أن تستمر عادة لعدة أشهر، أو حتى تنخفض مستو يات ج م م د أو الاجسـام المضادة منبهة الدرقية أ م م د. والفرط الدرقي، باستثناء الفرط الدرقي الوليدي، لـيـس شـائـعـاً دون سـن خمس سنوات، ولكنه شائع أكثر من ذلك بين ١١ و ١٦ سنة [١٥٠، ١٧٨]. وكما هو عند البالغين، فان ٧٥٪ من الأطفال المصابين به من الاناث [١٥٠، ١٧٤].

و يغلب أن يكون لدى الاطفال المصابين بمرض جريفز، طفرة نمو سريعة، وأعراض عـدم اسـتـقـرار عـاطـفي، ونشاط متزايد، وصعوبة في التركيز، وأحياناً فشل في النمو [١٥٠]. وغـالـبـاً مـا يـكـون عمر العظم متقدماً [٨٧]. وتشمل معالجة الأطفال المصابين بالفرط الدرقي أدو ية مضادة الدرقية و/أو استئصال الدرقية دون الكامل. ويجب استبعاد اليود المشع. ففي أحـد الـتـقـاريـر عـن ٢٣ طـفلا ومراهقاً عولجوا بيود ١٣١، كان هناك أربع رجعات، وعلى الأقـل خمـس حـالات قـصـور درقـي، ونـشـأ لـدى مـريـض واحد سرطان درقي حليمي فيما بعد [١٠٢].

ويجـب الاحـتـفـاظ بـالـيـود المشع لمعالجة الأطفال المفرطين درقياً، الذين عولجوا بدون نجاح بأدو ية مضادة الدرقية والجراحة.

النوبة الدرقية Thyroid storm

إن الـنـوبـة الـدرقـيـة ليست شائعة هذه الأ يام كما كانت عليه في السابق، بسبب الـتـشـخيص المبكر وطرق معالجة الفرط الدرقي الأفضل. وتتميز النوبة الدرقية بدرجة حرارة تـزيـد عـن ١٠٠ ف، وتـسـارع في القلب يزيد عن ١٣٠، وظواهر سمية متفاقمة، وخلل في نشاط الجهاز العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي لدرجة تهدد الحياة [١٢٩، ١٣٠]. وكانت الـنوبة الدرقية تحدث في السابق بعد عمليات الدرقية للمصابين بمرض جريفز. أما اليوم فان الـنـوبـة الـدرقـيـة تحدث فجأة عند مرضى بفرط درقي لم يسبق علاجه، عندما يتعرضون إلى إجـهـاد بدني، وإنتان، وحادثة، أو إلى عمليات جراحية غير درقية. وقد وصلت نسبة الوفاة قـبـل ١٩٢٣ إلى ١٠٠٪، ولكنها انخفضت إلى ٦٥٪ باستعمال اليوديد، وإلى أقل من ٤٠٪ بـاسـتـعمال أدو ية أميدات الثيون. كما قلل استعمال الستيرو يدات والعوامل حالة الودي sympatholytic agents نسبة الوفاة إلى أقل من ١٠٪.

وتشمل معالجة النوبة الدرقية :

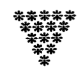
١ . معالجة السبب المهيج كتصريف دمل
٢ . استعمال الاكسجين
٣ . التبريد بكمادات ثلجية واستعمال التورازين thorazine للاقلال من الرعشة
٤ . هيدروكورتيزون (على الاقل ٣٠٠ مغم يومياً)
٥ . محلول يوديد لوجول Lugol's iodide (١ — ٣٠ نقطة يومياً ، أو يود بالوريد ١ غم كل ٨ ساعات)، لحصر قبط اليود، وأهم من ذلك، لحصر إطلاق الهورمون الدرقي من الغدة الدرقية
٦ . كوابح بيتا ß blockers ، مثل البروبرانولول ٦ر٤ — ٣ر١٠ مغم / كغم
٧ . بروبايل ثيويوراسيل (٦٠٠ مغم مباشرة و ٢٠٠ مغم كل ٦ ساعات فيما بعد)[٣٥،١٢٥،١٢٨]، لاحباط صنع الهورمون الدرقي والاقلال من تحويل ت٤ إلى ت٣ خارج الدرقية .

وفي حالات نادرة، يجب تفريق النوبة الدرقية من فرط الحرارة الخبيث malignant hyperthermia ؛ إذ ليس لدى مرضى فرط الحرارة الخبيث، دراقات في العادة، وإنما لديهم اعتلال عضلي عائلي كامن، بسبب عيب وظيفي في إطلاق الكالسيوم أو ربطه إلى الشبكة الهيولية العضلية sacroplasmic reticulum . وتصل نسبة الوفاة في فرط الحرارة الخبيث إلى ٦٠٪ ، و يتميز بنخر في العضلات، وفرط الحرارة، وتسارع القلب، وتسارع التنفس، وزراق cyanosis . والعلاج المفضل لمعالجة فرط الحرارة الخبيث هو دانترولين dantrolene ، الذي يجب إعطاؤه في الوريد بتسريب سريع ومستمر و بجرعة دنيا تقدر بمغم واحد / كغم، و يستمر حتى تخف الأعراض أو حتى يتم إعطاء جرعة كلية قصوى تعادل ١٠ مغم / كغم .

ملخص
SUMMARY

ينتج الفرط الدرقي عادة عن مرض جريفز أو عن دراق عقيدي سمي، ولكنه ينتج عن حالات مختلفة أخرى أيضاً . وتوحي الظواهر السريرية بالتشخيص، وقد تكون واضحة

أو مستترة، و يتأكد التشخيص بقياس ارتفاع في مستويات ت٣ و ت٤ في المصل، وزيادة في قبط اليود المشع. و يساعد على التأكد من التشخيص لدى بعض المرضى، اختبار محررة التيروترو بين TRH test ، واختبار كبت ت٣ T3 supression test ، أو تسجيل زيادة في مستويات جلو بيولينات المناعة منبهة الدرقية ج م م د TSI ، أو أجسام مضادة الدرقية. وحالما يتم وضع التشخيص، يكون العلاج في البداية، بأدو ية مضادة الدرقية، وقد يكون فعالا في مرضى الدراقات الصغيرة، ولكن معظم المرضى يحتاجون فيما بعد إلى علاج قطعي بالجراحة أو اليود المشع. واستئصال الدرقية دون الكامل أسرع طريقة تجعل المريض سو ياً درقياً. وعدد المرضى الذين يبقون أسو ياء درقياً بعد المعالجة باستئصال الدرقية دون الكامل، أكبر منهم بعد المعالجة باليود المشع. ومع هذا فإن اليود المشع فعال جداً، وتصحبه مضاعفات قليلة، إضافة إلى القصور الدرقي.





REFERENCES

1. Abraham, A.S., Atkinson, M., and Roscoe, B.: Value of ankle-jerk timing in the assessment of thyroid function, Br. Med. J. 1:830-833, 1966.
2. Adams, D.D., and Kennedy, T.H.: Evidence to suggest that LATS protector stimulates the human thyroid gland, J. Clin. Endocrinol. Metab. 33:47-51, 1971.
3. Adams, D.D., and Purves, H.D.: Abnormal responses in the assay of thyrotropin, Proc. Univ. Otago Med. Sch. 34:11-12, 1956.
4. Alexander, W.D., Harden, R. McG., and Shimmins, J.: Thyroidal suppression by triiodothyronine as a guide to duration of treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs, Lancet 2:1041-1044, 1966.
5. Alexander, W.D., et al.: Prediction of the long-term results of antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis, J. Clin. Endocrinol. Metab. 30:540-543, 1970.
6. Ali, K.: Hypokalaemic periodic paralysis complicating thyrotoxicosis, Br. Med. J. 2:503-504, 1975.
7. Astwood, E.B.: The use of antithyroid drugs during pregnancy, J. Clin. Endocrinol. Metab. 11:1045-1046, 1951.
8. Baldwin, W.W.: Graves' disease, succeeded by thyroid atrophy, Lancet 1:145-146, 1895.
9. Barnes, A.B.: Chronic propranolol administration during pregnancy, J. Reprod. Med. 5:179-180, 1970.
10. Barnes, H.V., and Bledsoe, T.: A single test for selecting the thionamide schedule in thyrotoxicosis, J. Clin. Endocrinol. Metab. 35:250-255, 1972.
11. Barnes, H.V., and Gann, D.S.: Choosing thyroidectomy in hyperthyroidism, Surg. Clin. North Am. 54:289-307, 1974.
12. Bechgaard, P.: Tendency to hemorrhage in thyrotoxicosis, Acta Med. Scand. 124:79-91, 1946.
13. Becker, D.V., et al.: The results of radioiodine treatment of hyperthyroidism: a preliminary report of the thyrotoxicosis therapy follow-up study. In Fellinger, K., and Höfer, C., editors: Further advances in thyroid research, Vienna, 1971, Verlag der Wiener Medizinischen Akademie.
14. Belfiore, A., et al.: Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency, J. Clin. Endocrinol. Metab. 56:283-287, 1983.
15. Bistrom, O.: On the morphology of blood and bone marrow in thyrotoxicosis, Acta Chir. Scand. (Suppl.)114:7-188, 1946.
16. Blichert-Toft, et al.: Long term observation of thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis, Acta Chir. Scand. 143:221-222, 1977.
17. Brown, J.M.: Linearity vs. non-linearity of dose response for radiation carcinogenesis, Health Phys. 31:231-245, 1976.
18. Buchanan, J., et al. The use of reserpine in the treatment of thyrotoxicosis, Scott. Med. J. 4:486-490, 1959.
19. Burman, K.D.: Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism, Ann. Intern. Med. 84:671-688, 1976.
20. Burrow, G.N.: The thyroid in pregnancy, Med. Clin. North Am. 59:1089-1098, 1975.
21. Burrow, G.N.: Maternal-fetal considerations in hyperthyroidism, Clin. Endocrinol. Metab. 7:115-125, 1978.
22. Burrow, G.N.: Hyperthyroidism in pregnancy, Thyroid Today 1:1-5, 1978.
23. Calque, R., et al.: Thyroid-stimulating immunoglobulins and the control of thyroid function, J. Clin. Endocrinol. Metab. 43:550-556, 1976.
24. Campbell-Gowan, B.: Myxoedema and its relation to Graves' disease, Lancet 1:478-480, 1895.
25. Caswell, H.T., and Maier, W.P.: Results of surgical treatment for hyperthyroidism, Surg. Gynecol. Obstet. 134:218-220, 1972.
26. Catz, B., and Perzik, S.L.: Total thyroidectomy in the management of thyrotoxic and euthyroid Graves' disease, Am. J. Surg. 118:434-439, 1969.
27. Cevallos, J.L., et al.: Low-dosage ^{131}I therapy of thyrotoxicosis (diffuse goiters), N. Engl. J. Med. 290:141-143, 1974.
28. Chopra, I.J.: Gonadal steroids and gonadotropins in hyperthyroidism, Med. Clin. North Am. 59: 1109-1121, 1975.
29. Crile, G.: Interdependence of thyroid, adrenals and nervous system, Am. J. Surg. 6:616-620, 1929.
30. Crile, G. Jr., and McCullagh, E.P.: Treatment of hyperthyroidism, evaluation of thyroidectomy, of prolonged administration of propylthiouracil, and of radioactive iodine, Ann. Surg. 134:18-28, 1951.
31. Davis, P.J., and Davis, F.B.: Hyperthyroidism in patients over the age of 60 years, Medicine (Baltimore) 53:161-181, 1974.
32. DeGroot, L.J., and Stanbury, J.B.: Graves' disease: diagnosis and treatment. In The thyroid and its diseases, ed. 4, New York, 1975, John Wiley & Sons, Inc., pp. 314-367.
33. Dillon, R.S.: Disorders of the thyroid gland, In Handbook of endocrinology, Philadelphia, 1973, Lea & Febiger.
34. Dirmikis, S.M., and Munro, D.S.: Placental transmission of thyroid-stimulating immunoglobulins, Br. Med. J. 2:655-666, 1975.
35. Dobyns, B.M.: Prevention and management of hyperthyroid storm, World J. Surg. 2:293-306, 1978.
36. Dobyns, B.M., et al.: Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study, J. Clin. Endocrinol. Metab. 38:976-998, 1974.
37. Dooner, H.P., et al.: The liver in thyrotoxicosis, Arch. Intern. Med. 120:25-32, 1967.
38. Dorfman, S.G.: Hyperthyroidism: usual and unusual causes (editorial), Arch. Intern. Med. 137: 995-996, 1977.

39. Dowling, J.T., Freinkel, N., and Ingbar, S.H.: The effect of estrogens upon the peripheral metabolism of thyroxine, J. Clin. Invest. 39:1119-1130, 1960.
40. Dreyfuss, J., et al.: Pharmacokinetics of nadolol, a beta-receptor antagonist: administration of therapeutic single and multiple dosage regimens to hypertensive patients, J. Clin. Pharmacol. 19:712-720, 1979.
41. Duchin, K.L., et al.: Effects of nadolol beta-blockade on blood pressure in hypertension, Clin. Pharmacol. Ther. 27:57-63, 1980.
42. Editorial: Thyroid disease and pregnancy, Br. Med. J. 2:977-978, 1978.
43. Emerson, C., Anderson, A., and Howard, W.: Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations during iodine treatment of hyperthyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:33-36, 1978.
44. Engler, D., et al.: Hyperthyroidism without triiodothyronine excess: an effect of severe non-thyroidal illness, J. Clin. Endocrinol. Metab. 46:77-82, 1978.
45. Eraker, S.A., Wickamasekaran, R., and Goldman, S.: Complete heart block with hyperthyroidism, JAMA 239:1644-1646, 1978.
46. Erikkson, M., et al.: Propranolol does not prevent thyroid storm, N. Engl. J. Med. 296:263-264, 1977.
47. Esselstyn, C.B., Jr., et al.: Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy for Graves' disease, Surgery 92:811-813, 1982.
48. Evans, G.H., and Shand, D.G.: Disposition of propranolol: V. Drug accumulation and steady-state concentrations during chronic oral administration in man, Clin. Pharmacol. Ther. 14:487-493, 1973.
49. Everyd, D., et al.: Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism, Br. Med. J. 1:25-27, 1975.
50. Farid, N.R., et al.: A study of human leukocyte D locus-related antigens in Graves' disease, J. Clin. Invest. 63:108-113, 1979.
51. Feek, C.M., et al.: Combination of potassium iodide and propranolol in preparation of patients with Graves' disease for thyroid surgery, N. Engl. J. Med. 302:883-885, 1980.
52. Feely, J., et al.: Propranolol in the surgical treatment of hyperthyroidism, including severely thyrotoxic patients, Br. J. Surg. 68:865-869, 1981.
53. Fein, H.G., and Rivlin, R.S.: Anemia in thyroid disease, Med. Clin. North Am. 59:1133-1145, 1975.
54. Felitti, S., et al.: TSH and TSH-subunit production by human thyrotropic tumor in monolayer culture, Acta Endocrinol. 99:224-231, 1982.
55. Frisk, A.R.: Treatment of hyperthyroidism with methylthiouracil: results of prolonged treatment, Acta Med. Scand. 129:164-183, 1947.
56. Furszyfer, J.: Increased association of Graves' disease with pernicious anemia, Mayo Clin. Proc. 46:37-39, 1971.
57. Furth, E.D., Rives, K., and Becker, D.V.: Nonthyroidal action of propylthiouracil in euthyroid, hypothyroid and hyperthyroidal man, Clin. Endocrinol. 26:239-246, 1966.
58. Georges, L.P., et al.: Metabolic effects of propranolol in thyrotoxicosis, Metabolism 24:11-21, 1975.
59. Gerlach, U., Paul, L., and Latzel, H.: Isoenzyme of alkaline phosphatase in hyperthyroidism, Enzyme (Basel) 11:251, 1970.
60. Gimlette, T.M.D.: Pretibial myxedema, Br. Med. J. 2:348-351, 1960.
61. Gladstone, G.R., Hordof, A., and Gersony, W.M.: Propranolol administration during pregnancy: effects on the fetus, J. Pediatr. 86:962-964, 1975.
62. Glennon, J.A., Gordon, E.S., and Sawin, C.T.: Hypothyroidism after low-dose [131]I treatment of hyperthyroidism, Ann. Intern. Med. 76:721-723, 1972.
63. Goldsmith, R.E., et al.: The menstrual pattern in thyroid disease, J. Clin. Endocrinol. Metab. 12: 846-855, 1952.
64. Goldstein, R., and Hart, I.R.,: Follow-up of solitary autonomous thyroid nodules treated with [131]I, N. Engl. J. Med. 309:1473, 1983.
65. Gordon, M., and Gryfe, C.I.: Hyperthyroidism with painless subacute thyroiditis in the elderly, JAMA 246:2354-2355, 1981.
66. Goretski, P.E., et al.: Propranolol induces changes in thyroid morphology and serum thyroid hormone levels *in vivo* in the rat, (Submitted for publication).
67. Gorman, C.A.: Personal communication, 1984.
68. Gorman, C.A.: Management of the patient with Graves' ophthalmopathy, Thyroid Today 1:1-6, 1977.
69. Gorman, C.A., et al.: Optic neuropathy of Graves' disease, N. Engl. J. Med. 290:0-74, 1974.
70. Gorman, C.A., and Robertson, J.S.: Radiation dose in the selection of [131]I or surgical treatment for toxic thyroid adenoma, Ann. Intern. Med. 89:85-90, 1978.
71. Green, M., and Wilson, G.M.: Thyrotoxicosis treated by surgery or [131]I with special reference to development of hypothyroidism, Br. Med. J. 1: 1005-1010, 1964.
72. Greer, M.A., Kammer, H., and Bouma, D.J.: Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease, N. Engl. J. Med. 292:173-176, 1977.
73. Greig, W.R.: Radiation, thyroid cells, and [131]I therapy: a hypothesis, Clin. Endocrinol. 25:1411-1417, 1965.
74. Griffiths, N.J., et al.: Thyroid function following partial thyroidectomy, Br. J. Surg. 61:626-632, 1974.
75. Grove, A.S., Jr.: Evaluation of exophthalmos, N. Engl. J. Med. 292:1005-1013, 1975.
76. Gwinup, G.: Prospective randomized comparison of propylthioruracil, JAMA 239:2457-2459, 1978.

77. Hagen, G.A., Ouellette, R.P., and Chapman, E.M.: Comparison of high and low dosage levels of ^{131}I in the treatment of thyrotoxicosis, N. Engl. J. Med. 277:559-562, 1967.
78. Hamburger, J.I.: Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules, J. Clin. Endocrinol. Metab. 50:1089-1093, 1980.
79. Hay, I.D., and McDougall, I.R.: Thyrotoxic periodic paralysis in Britain, Br. Med. J. 4:761, 1975.
80. Hedley, A.J., Ross, I.P., and Beck, J.S.: Recurrent thyrotoxicosis after subtotal thyroidectomy, Br. Med. J. 4:258-261, 1971.
81. Hedley, A.J., et al.: Surgical treatment of thyrotoxicosis, Br. Med. J. 1:519-523, 1970.
82. Hedley, A.J., et al.: The effect of remnant size on the outcome of subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis, Br. J. Surg. 59:559-563, 1972.
83. Heffron, W., and Eaton, R.O.: Thyrotoxicosis presenting as choreoathetosis, Ann. Intern. Med. 73:425-428, 1970.
84. Heimann, P., and Martinson, J.: Surgical treatment of thyrotoxicosis: results of 272 operations with special reference to properative treatment with antithyroid drugs and thyroxine, Br. J. Surg. 62:683-688, 1975.
85. Hinds, W.E., et al.: Thyroid-stimulating immunoglobulin bioassay using cultured human thyroid cells, J. Clin. Endocrinol. Metab. 52:204-210, 1981.
86. Horton, L., et al.: The haemotology of hypothyroidism, Q. J. Med. 45:101-123, 1976.
87. Hung, W., Wilkins, L., and Blizzard, R.: Medical therapy of thyrotoxicosis in children, Pediatrics 30:17-26, 1962.
88. Irving, W.J., MacGregor, A.G., and Stewart, A.E.: The prognostic significance of thyroid antibodies in the management of thyrotoxicosis, Lancet 2:843-847, 1962.
89. Iverson, J.: Adrenergic receptors and its secretion of glucagon and insulin from the isolated perfused canine pancreas, J. Clin. Invest. 52:2102-2116, 1973.
90. Jaboulay, M., cited by Poncet, M.A.: Le traitement chirurgical du goitre exophthalmique par la section ou la resection du sympathique cervical, Bull. Acad. Med. 38:121-125, 1887.
91. Jackson, G.L., Flickinger, F.W., and Wells, L.W.: Massive overdosage of propylthiouracil, Ann. Intern. Med. 91:418-419, 1979.
92. Jamison, M.H., and Done, H.J.: Postoperative thyrotoxic crises in a patient prepared for thyroidectomy with propranolol, Br. J. Clin. Prat. 33:82-83, 1979.
93. Kalk, W.J., et al.: Post-thyroidectomy thyrotoxicosis, Lancet 1:291-293, 1978.
94. Kallner, G., Ljunggren, J.G., and Tryselius, M.: The effect of propranolol on serum levels of T_4, T_3, and reverse T_3 on hyperthyroidism, Acta Med. Scand. 204:35-37, 1978.
95. Kammer, C.M., and Hamilton, C.R., Jr.: Acute bulbar dysfunction and hyperthyroidism, Am. J. Med. 56:464-470, 1974.
96. Kawabe, T., et al.: Hyperthyroidism in the elderly, J. Am. Geriatr. Soc. 27:152-155, 1979.
97. Kempers, R.D., et al.: Struma ovarii-ascitic, hyperthyroid, and asymptomatic syndromes, Ann. Intern. Med. 72:883-893, 1970.
98. Keyes, J.W., Thrall, J.H., and Carey, J.E.: Technical considerations in *in vivo* thyroid studies, Semin. Nucl. Med. 8:43-57, 1978.
99. Kimberg, D.V.: Gastrointestinal tract and liver. In Werner, S.C., and Ingbar, S.H., editors: The thyroid, ed. 3, New York, 1971, Harper & Row, Publishers Inc. pp. 562-573.
100. Kinsella, R.A., and Back, D.K.: Thyroid acropachy, Med. Clin. North Am. 52:393-398, 1968.
101. Koenig, M.P., and Bischof, P.: The offspring of thyrotoxic mothers treated by antithyroid drugs during pregnancy, ETA clinical course in thyroidology, July, 1979.
102. Kogut, M.D., et al.: Treatment of hyperthyroidism in children, N. Engl. J. Med. 272:217, 1965.
103. Kotler, M.N.: Myocardial infarction associated with thyrotoxicosis, Arch. Intern. Med. 132:723, 1973.
104. Kotler, M.N., Berman, L., and Rubinstein, A.H.: Hypoglycemia precipitated by propranolol, Lancet 2:1389-1390, 1966.
105. Kriss, J.P.: Graves' ophthalmopathy: etiology and treatment, Hosp. Pract. 10:125-134, 1975.
106. Kriss, J.P., Pleshakov, V., and Chien, J.R.: Isolation and indentification of the long-acting thyroid stimulator and its relations to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema, J. Clin. Endocrinol. Metab. 24:1005-1028, 1964.
107. Kriss, J.P., et al.: Therapy with occlusive dressings of pretibial myxedema with fluocinolone acetonide, J. Clin. Endocrinol. Metab. 27:595-604, 1967.
108. Krugman, L., and Hershman, J.M.: TRH test as an index of suppression compared with the thyroid radioiodine uptake in euthyroid goitrous patients treated with thyroxine, J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:78-83, 1978.
109. Lahey, F.H.: Quadriceps test for myasthenia of thyroidism, JAMA 87:54, 1926.
110. Lamberg BA, et al.: Chromophobe pituitary adenoma with acromegaly and TSH induced hyperthyroidism associated with parathyroid adenoma, Acta Endocrinol. 60:157, 1969.
111. Larsen, P.R.: Thyroid-pituitary interaction, N. Engl. J. Med. 306:23-32, 1982.
112. Lazarus, J.H., et al.: 35-S-antithyroid drug concentration and organic binding of iodine in the human thyroid, Clin. Endocrinol. (Oxf.) 4:609-615, 1975.
113. Lee, T.C., et al.: The use of propranolol in the surgical treatment of thyrotoxic patients, Ann. Surg. 177:643-647, 1973.

114. Lee, T.C., et al.: Propanolol and thyroidectomy in the treatment of thyrotoxicosis, Ann. Surg. 195: 766-773, 1982.
115. Leonard, J.J., and DeGroot, W.J.: The thyroid state and the cardiovascular system, Mod. Concepts Cardiovasc. Dis. 38:23-27, 1969.
116. Levey, G.S.: The heart and hyperthyroidism: use of beta-adrenergic blocking drugs, Med. Clin. North Am. 59:1193-1199, 1975.
117. Levey, G.S.: Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hyperthyroidism, Hosp. Formul. 14: 45-54, 1979.
118. Lividas, D., Psarras, A., and Koutras, D.A.: Malignant cold thyroid nodules in hyperthyroidism, Br. J. Surg. 63:726-728, 1976.
119. Ljunggren, J.G., and Persson, B.: Pre-operative treatment of thyrotoxicosis with a beta-blocking agent, Acta Chir. Scand. 141:715-718, 1975.
120. Locke, W.: Unusual manifestations of Graves' disease, Med. Clin. North Am. 51:915-924, 1967.
121. Lowry, R.C., et al.: Thyroid suppressibility: follow-up for two years after antithyroid treatment, Br. Med. J. 2:19-22, 1971.
122. Lumholtz, I.B., et al.: Outcome of long-term antithyroid treatment of Graves' disease in relation to iodine intake, Acta Endocrinol. Chir. 84:538-541, 1977.
123. Lundstrom, B., quoted by Gillquist, J., Lundstrom, B., and Kaegedal, B.: Function of the thyroid gland after subtotal resection for hyperthyroidism in relation to remnant size, Acta Chir. Scand. 143:95-99, 1977.
124. Luria, M.N., and Asper, S.P., Jr.: Onch你olysis in hyperthyroidism, Ann. Intern. Med. 49:102-108, 1958.
125. Mackin, J.F., Canary, J.J., and Pittman, C.S.: Thyroid storm and its management, N. Engl. J. Med. 291:1396-1397, 1974.
126. Makiuchi, M., et al.: An evaluation of several prognostic factors in the surgical treatment for thyrotoxicosis, Surg. Gynecol. Obstet. 152:639-641, 1981.
127. Malone, J.F.: The radiation biology of the thyroid, Curr. Top. Radiat. Res. 10:263-368, 1975.
128. Mazzaferri, E.L.: Thyroid storm, Hosp. Med. 15:7-22, 1979.
129. Mazzaferri, E.L., and Skillman, T.G.: Thyroid storm: a review of 22 episodes with special emphasis on the use of guanethidine, Arch. Intern. Med. 124:684-690, 1969.
130. McArthur, J.W., Rawson, R.W., and Means, J.H.: Thyrotoxic crises: an analysis of the thirty-six cases seen at the Massachusetts General Hospital during the past twenty-five years, JAMA 134:868-874, 1947.
131. McComas, A.J., et al.: Neuropathy in thyrotoxicosis, N. Engl. J. Med. 289:219-220, 1973.
132. McDevitt, D.G.: The assessment of beta-adrenoceptor blocking drugs in man, Br. J. Clin. Pharmacol. 4:413-425, 1977.
133. McDevitt, D.G.: The clinical importance of the sympathetic nervous system in Graves' disease, Ir. J. Med. Sci. 146:353-364, 1977.
134. McDevitt, H.O.: Regulation of immune response by the major histocompatibility system, N. Engl. J. Med. 303:1514-1517, 1980.
135. McDougall, I.R., and Greig, W.R.: ^{125}I therapy in Graves' disease: long-term results in 355 patients, Ann. Intern. Med. 85:720-723, 1976.
136. McDougall, I.R., Kennedy, J.S., and Thomson, J.A.: Thyroid carcinoma following iodine ^{131}I therapy: report of a case and review of the literature, J. Clin. Endocrinol. Metab. 33:287-292, 1971.
137. McFadzean, A.J.S., and Yeung, R.T.T.: Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese, Br. Med. J. 1:451-455, 1967.
138. McGregor, A.M., et al.: Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease, N. Engl. J. Med. 303:302-307, 1980.
139. McKenzie, J.M.: Neonatal Graves' disease, J. Clin. Endocrinol. Metab. 24:660-668, 1964.
140. McLarty, D., Harden, R.M., and Alexander, W.D.: Treatment of thyrotoxic patients with atrial fibrillation, Scot. Med. J. 14:17-22, 1969.
141. McLarty, D.G., et al.: Results of treatment of thyrotoxicosis after postoperative relapse, Br. Med. J. 3:200-203, 1969.
142. Michie, W.: Whither thyrotoxicosis? Br. J. Surg. 62:673-682, 1975.
143. Michie, W., Pegg, C.A.S., and Bewsher, P.O.: Prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis, Br. Med. J. 1:13-17, 1982.
144. Michie, W., SwansonBeck, J., and Pollet, J.E.: Prevention and management of hypothyroidism after thyroidectomy for thyrotoxicosis, World J. Surg. 2:307-319, 1978.
145. Michie, W., et al.: Beta-blockade and partial thyroidectomy for thyrotoxicosis, Lancet 1:1009-1011, 1974.
146. Middleton, W.R.L.: Thyroid hormones and the gut, Gut 12:172-177, 1971.
147. Miller, R., Ashkar, F.S., and Jacobi, J.: Hyperpigmentation in thyrotoxicosis, JAMA 213:299, 1970.
148. Morley, J.E., et al.: Choriocarcinoma as a cause of thyrotoxicosis, Am. J. Med. 60:1036-1040, 1976.
149. Mukhtar, E.D., et al.: Relation of thyroid-stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery, radioiodine and antithyroid drugs, Lancet 1:713-715, 1975.
150. Naidya, N., et al.: Twenty-two years' experience in medical management of juvenile thyrotoxicosis, Pediatrics 54:565-570, 1974.
151. Namba, T., and Grob, D.: Myasthenia gravis and hyperthyroidism occurring in two sisters, Neurology 21:377-382, 1971.
152. Ng Tang Fui, S.C., and Maisey, M.N.: Standard dose ^{131}I therapy for hyperthyroidism caused by autonomously functioning thyroid nodules, Clin. Endocrinol. 10:69-77, 1979.

153. Nofal, M.M., Beierwaltes, W.H., and Patno, M.E.: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodine ^{131}I: a 16-year experience, JAMA 197:605-610, 1966.
154. Noguchi, S., Murakami, N., and Noguchi, A.: Surgical treatment for Graves' disease: a long term follow-up of 325 patients, Br. J. Surg. 68:105-108, 1981.
155. Nutt, J., et al.: Neonatal hyperthyroidism and long-acting thyroid stimulator protector, Br. Med. J. 4:695-696, 1974.
156. Offerhaus, A., and Van Der Vecht, J.R.: Improved fluorimetric assay of plasma propranolol, Clin. Pharmacol. 3:1061-1062, 1976.
157. Olsen, W.R., Nishiyarise, R.H., and Graber, L.W.: Thyroidectomy and hyperthyroidism, Arch. Surg. 101:175-180, 1970.
158. Parfitt, A.M., and Dent, C.E.: Hyperthyroidism and hypercalcemia, Q. J. Med. 39:171-187, 1970.
159. Parker, J.L.M., and Lawson, D.H.: Death from thyrotoxicosis, Lancet 2:894-895, 1973.
160. Pearce, C.J., and Himsworth, R.L.: Thyrotoxicosis factitia, N. Engl. J. Med. 307:1708-1709, 1982.
161. Pegg, C.A.S., et al.: The surgical management of thyrotoxicosis, Br. J. Surg. 60:765-769, 1973.
162. Perzik, S.L.: The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease, Am. J. Surg. 132:480-483, 1976.
163. Plummer, H.S.: Results of administering iodine to patients having exophthalmic goiter, JAMA 80: 1955, 1923.
164. Poate, H.R.G.: Control of thyrotoxicosis of methylthiouracil, Med. J. Aust. 2:93-106, 1947.
165. Pochin, E.E.: Prospects from the treatment of thyroid carcinoma with radioiodine, Clin. Radiol. 18:113-135, 1967.
166. Ramsay, I.D.: Muscle dysfunction in hyperthyroidism, Lancet 2:931-934, 1966.
167. Rapoport, B., Caplan, R., and DeGroot, L.J.: Low dose sodium iodide ^{131}I therapy in Graves' disease, JAMA 224:1610-1613, 1973.
168. Robertson, J.S., et al.: Thyroid radioiodine uptakes and scans in euthyroid patients, Mayo Clin. Proc. 50:79-84, 1975.
169. Rook, A.: Endocrine influences on hair growth, Br. Med. J. 1:609-614, 1965.
170. Rosenberg, I.N.: Euthyroid Graves' disease, N. Engl. J. Med. 296:223-224, 1977.
171. Rosenberg, D., Grand, M.J.H., and Silbert, D.: Neonatal hyperthyroidism, N. Engl. J. Med. 268: 292-296, 1963.
172. Rosove, M.H.: Agranulocytosis and antithyroid drugs, West. J. Med. 126:333-339, 1977.
173. Roudebush, C.P., Hoye, K.E., and DeGroot, L.J.: Compensated low-dose ^{131}I therapy of Graves' disease, Ann. Intern. Med. 87:441-443, 1977.
174. Saenger, E.L., Thoma, G.F.E., and Tompkins, E.A.: Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism: preliminary report of the cooperative thyrotoxicosis therapy followup study, JAMA 205:855-862, 1968.
175. Sandler, G.: The effect of thyrotoxicosis on the electrocardiogram, Br. Heart J. 21:111-116, 1959.
176. Satoyoski, E., et al.: Myopathy in thyrotoxicosis, Neurology 13:645-658, 1963.
177. Sattler, H.: Basedow's disease (trans. by G.W. Marchand, and Marchand, J.F.), New York, 1952, Grune & Stratton Inc., p. 284.
178. Sayena, K.M., Crawford, J.D., and Talbert, N.B.: Childhood thyrotoxicosis: a long-term perspective, Br. Med. J. 2:1153-1158, 1964.
179. Shand, D.G., Nuckolls, E.M., and Oates, J.A.: Plasma propranolol levels in adults with observations in four children, Clin. Pharmacol. Ther. 11:112-120, 1970.
180. Silverman, C., and Hoffman, D.A.: Thyroid tumor risk from radiation during childhood, Prev. Med. 4:100-105, 1975.
181. Smigiel, M.R., and MacCarty, C.S.: Exophthalmos, Mayo Clin. Proc. 50:345-355, 1975.
182. Smith, R.N., and Wilson, G.M.: Clinical trial of different doses of ^{131}I treatment of thyrotoxicosis, Br. Med. J. 1:129-132, 1967.
183. Sobrinho, L.G., Limbert, E.S., and Santos, M.A.: Thyroxine toxicosis in patients with iodine-induced thyrotoxicosis, J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:25-29, 1977.
184. Solomon, D.H., et al.: Prognosis of hyperthyroidism treated by antithyroid drugs, JAMA 152:201-205, 1953.
185. Solomon, D.H., et al.: Identification of subgroups of euthyroid Graves' ophthalmopathy, N. Engl. J. Med. 296:181-186, 1977.
186. Steinberg, M., Cavalieri, R.R., and Choy, S.H.: Uptake of technetium 99m pertechnetate in a primary thyroid carcinoma: need for caution in evaluating nodules, J. Clin. Endocrinol. Metab. 31:81-85, 1970.
187. Sterling, L., Refetoff, S., and Selenkow, H.A.: T_3 toxicosis: thyrotoxicosis due to elevated serum triiodothyronine levels, JAMA 213:571-575, 1970.
188. Strakosch, C.R., et al.: Immunology of autoimmune thyroid diseases, N. Engl. J. Med. 307:1499-1508, 1982.
189. Sung, L.C., and Cavalieri, R.R.: Thyrotoxicosis due to metastatic thyroid carcinoma, J. Clin. Endocrinol. Metab. 36:215-217, 1973.
190. SwansonBeck, J., et al.: Lymphoid tissue in the thyroid gland and thymus of patients with primary thyrotoxicosis, Br. J. Surg. 60:769-771, 1973.
191. Theilen, E.O., Wilson, W.R., and Tutungi, F.J.: The acute haemodynamic effects of alpha-methyldopa in thyrotoxic patients and normal subjects, Metabolism, 12:625-630, 1963.
192. Thjodleifsson, B., et al.: Outcome of subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis in Ireland and Northeast Scotland, Clin. Endocrinol. (Oxf.) 7:367-376, 1977.
193. Thomas, E.B., Mazzaferri, E.E., and Skillman, T.G.: Apathetic thyrotoxicosis: a distinctive clinical and laboratory entity, Ann. Intern. Med. 72:679-685, 1970.

194. Toft, A.D., et al.: Thyroid function in the long term follow-up of patients treated with ¹³¹I for thyrotoxicosis, Lancet 2:576-578, 1975.
195. Toft, A.D., et al.: Thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis: a report of 100 cases treated with propranolol before operation, N. Engl. J. Med. 298:643-647, 1978.
196. Totten, M.A., and Wool, M.S.: Medical treatment of hyperthyroidism, Med. Clin. North Am. 63:321-328, 1979.
197. Tunbridge, W.M.G., and Hall, R.: Thyroid function in pregnancy, Clin. Obstet. Gynecol. 2:381-393, 1975.
198. Tunbridge, W.M.G., Harsoulis, P., and Goolden, A.W.: Thyroid function in patients treated with radioactive iodine for thyrotoxicosis, Br. Med. J. 3:89-92, 1974.
199. Tunstall, M.E.: The effect of propranolol on the onset of breathing at birth, Br. J. Anesthesiol. 41:792, 1969.
200. Vagenakis, A.G., et al.: Iodide-induced thyrotoxicosis in Boston, N. Engl. J. Med. 287:523-527, 1972.
201. Van Herle, A.J., and Chopra, I.J.: Thymic hyperplasia in Graves' disease, J. Clin. Endocrinol. Metab. 32:140-146, 1971.
202. Volpe, R., et al.: The pathogenesis of Graves' disease, Mayo Clin. Proc. 47:824-834, 1972.
203. Waldstein, S.S., et al.: Guanethidine in hyperthyroidism, JAMA 189:609-612, 1964.
204. Wansbrough, H., Nakanishi, H., and Wood, C.: The effect of adrenergic receptor blocking drugs on the human uterus, J. Obstet. Gynecol. (Br. Common.) 75:189-198, 1968.
205. Wartofsky, L.: Low remission after therapy for Graves' disease: possible relation of dietary iodine with subthyroid therapy results, JAMA 226:1083-1088, 1973.
206. Wartofsky, L., Ransil, B.J., and Ingbar, S.H.: Inhibition by iodine of the release of thyroxine from the thyroid glands of patients with thyrotoxicosis, J. Clin. Invest. 49:78-86, 1970.
207. Werner, S.C.: Classification of the eye changes of Graves' disease, J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 982-984, 1969.
208. Werner, S.C., Gittelsohn, A.M., and Brill, A.B.: Leukemia following radioiodine therapy of hyperthyroidism, JAMA 177:646-648, 1961.
209. Werner, S.C., et al.: Immunoglobulins (E,M,G) and complement in the corrective tissue of the thyroid gland in Graves' disease, N. Engl. J. Med. 287:421-425, 1972.
210. Williams, R.H.: Thiouracil treatment of thyrotoxicosis, J. Clin. Endocrinol. Metab. 6:1-22, 1946.
211. Wilroy, R.S., Jr., and Etheldory, J.W.: Familial hyperthyroidism, including two siblings with neonatal Graves' disease, J. Pediatr. 78:625-632, 1971.
212. Wilson, W.R., Theilen, E.O., and Fletcher, F.W.: Pharmacodynamic effects in beta-adrenergic receptor blockade in patients with hyperthyroidism, J. Clin. Invest. 43:1697-1703, 1964.
213. Wolff, J., and Chaikoff, I.L.: Plasma inorganic iodide as homeostatic regulator of thyroid function, J. Biol. Chem. 174:555-564, 1948.
214. Wood, L.C., and Ingbar, S.H.: Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents, J. Clin. Invest. 64:1429-1436, 1979.
215. Wood, M., et al.: Halothane-induced hepatic necrosis in triiodothyronine-pretreated rats, Anesthesiology 52:470-476, 1980.
216. Woodruff, P.: The behavior of the blood platelets in thyrotoxicosis, Med. J. Aust. 2:190-197, 1940.
217. Woolf, P.D., and Daly, R.: Thyrotoxicosis with painless thyroiditis, Am. J. Med. 60:73-79, 1976.
218. Yeung, R.T.T., and Tse, T.F.: Thyrotoxic periodic paralysis, Am. J. Med. 57:584-590, 1974.
219. Youmans, J.B.: Changes in the skin in thyrotoxicosis, Am. J. Med. Sci. 181:681-692, 1931.
220. Young, R.J., SwansonBeck, J., and Michie, W.: The predictive value of histometry of thyroid tissue in anticipating hypothyroidism after subtotal thyroidectomy for primary thyrotoxicosis, J. Clin. Pathol. 28:94-98, 1975.
221. Zonszein, J., et al.: Propranolol therapy in thyrotoxicosis, Am. J. Med. 66:411-416, 1979.



الباب السادس

القصور الدرقي

HYPOTHYROIDISM

باسل رابوبورت

Basil Rapoport

القصــور الدرقــيّ

HYPOTHYROIDISM

إن القـصـور الـدرقـي متـلازمة سريرية clinical syndrome تنتج عن تدني عمل الهـورمـون الـدرقـي في الانسجة المحيطية. وقام جل Gull [٢٣] بوصف أولى هذه الحالات عند البـالـغين عـام ١٨٨٣. و يـستـعمل تعبير الميكسيديميا (الوذمة المخاطية) ليدل على القصور الدرقي ذي الظواهر السريرية الشديدة. وأصبح بالامكان ــ بتقدم طرق التشخيص المتطورة ــ تـشخيص القصور الدرقي في مرحلة مبكرة، و بالتالي فان الوذمة المخاطية المكتملة الصورة أقل شيوعاً في الوقت الحاضر، من القصور الدرقي الطفيف.

ظهــور القصــور الدرقــي الســريري

PRESENTATION OF HYPOTHYROIDISM

يظهر قصور الدرقية سريرياً عند المرضى عادة في أحد الأشكال الآتية:

القصور الدرقي العرضي Symptomatic hypothyroidism

إن لـدى هـذه المجـمـوعـة أعـراضـاً مـثل التعب وعدم القدرة على بذل الطاقة وقلة احـتـمـال الـبـرودة والامـسـاك، (وستبحث بالتفصيل فيما بعد). وهذه الاعراض ليست خـاصـة، وتحـدث كـثـيـراً بـوجـود مهام درقية عادية. والتقييم التشخيصي لامكانية القصور الـدرقـي سـلـبـي في الـغـالـب. ومـن نـاحية أخرى يستدعي تشخيص القصور الدرقي اجراء فحوص مخبرية، بالرغم من أن معظم المصابين بمثل هذه الأعراض أسو ياء درقياً، لأن علاج الـقصور الدرقي سهل نسبياً وذو فائدة أكيدة. ومن الممكن في بعض الاحيان، بسبب ضغط الـعـمـل، أن يـشـخـص الـطـبـيب قصور الدرقية خطأ، دون اختبارات كافية، ليفسر بذلك الاعـراض الـعـامـة nonspecific ممـا يـؤدي إلى المعالجة غير الضرورية بهورمون الدرقية مدى الحـيـاة. وأحـيـانـاً لا تـوجد لدى المريض أعراض للقصور الدرقي، ولكنه يشكو من أعراض الدراق.

اختبارات المهام الدرقية لتقصي القصور الدرقي

Thyroid function screening tests for hypothyroidism

يكتشف القصور الدرقي في كثير من الأحيان عند مرضى لا يعانون من أعراض هذه

الحالة، بل يتم فحصهم لاسباب مختلفة. وتتراوح هذه الاسباب من العامة جداً إلى الخاصة جداً. و يتم تشخيص القصور الدرقي لدى العديد من المرضى بالتقصي المتعدد الأطوار multiphasic screening ، الذي يشمل اختباراً او اختبارات للمهمام الدرقية[١٦] . وتشخيص القصور الدرقي المبكر جداً، قبل نشوء أعراض مهمة، ذو جدوى مادية. كما أن تقصي حديثي الولادة له جدوى اقتصادية واضحة، لأن التشخيص المبكر لهذه الحالة يمنع التخلف العقلي، ومعاناة العائلة والمجتمع الناتجة عن رعايتهم لهذا الشخص مدى الحياة. ويمكن إجراء تقص أكثر خصوصية لمجموعات مختارة معروفة بكثرة تعرضها لخطر حدوث القصور الدرقي، مثل أولئك المصابين بفقر الدم الوبيل pernicious anemia [٣١]، وفرط الكوليستيرول الدموي والسكري الذي يحتاج إلى إنسولين[٢١]، أو أولئك الذين لديهم تاريخ خلل في عمل الدرقية، إما عندهم شخصياً أو لدى أحد أفراد أسرتهم. ويجب اعتبار مرضى الأورام النخامية، معرضين بكثرة لخطر حدوث القصور الدرقي، قبل معالجتهم و بعدها.

الذهول أو السبات (الغيبوبة) Stupor or coma

من النادر أن يوضع تشخيص القصور الدرقي عند المرضى ذوي مستوى الوعي المنخفض، الذين لا يستطيعون أن يقدموا تاريخاً مرضياً. وعادة يكون القصور الدرقي في هذه الحالة مصاحباً لمرض آخر شديد، مثل الانسداد الرئوي المزمن، الذي يحتاج إلى معالجة سريعة. كما يمكن أن يوجد القصور الدرقي عند المرضى الذين يستعيدون مستوى وعيهم من التخدير ببطء بعد الجراحة، أو لا يستعيدونه مطلقاً.

أسباب القصور الدرقي CAUSES OF HYPOTHYROIDISM

يمكن تصنيف القصور الدرقي بعدة طرق مختلفة: أولي primary (إخفاق الدرقية أو انعدامها thyroprivic)، ثانوي secondary (عوز الموجهة الدرقية TSH النخامي)، ثلثي tertiary (خلل وطائي في إفراز محررة التيروترو بين TRH)، أو قصور درقي نتيجة حران الانسجة المحيطية إلى عمل هورمون الدرقية. و يصنف قصور الدرقية الثانوي والثلثي في بعض الأحيان كانعدام إنمائي trophoprivic، ومن المحتمل ألا يكون هذا التصنيف مرضياً، لأن القصور الدرقي الناتج عن مرض واحد مثل التهاب هاشيموتو الدرقي يمكن أن يكون مصحوباً بدراق أو لا.

وتختلف نسبة حدوث أسباب القصور الدرقي المختلفة بالاعتماد على عوامل جغرافية و بيئية (تجمعات وراثية، مدخول اليود، مكونات الدراق الغذائية). وفيما يلي أكثر الاسباب الشائعة للقصور الدرقي لدى المواطنين البالغين في الولايات المتحدة حسب الترتيب التنازلي التقريبي :

أولا : القصور الدرقي الأولي Primary hypothyroidism

١ . التهاب هاشيموتو الدرقي
٢ . معالجة مرض جريفز باليود المشع
٣ . استئصال الدرقية
٤ . معالجة مرض جريفز بأدوية مضادة الدرقية
٥ . مدخول اليوديد المرتفع
٦ . التهاب الدرقية تحت الحاد
٧ . أسباب متفرقة نادرة (في الولايات المتحدة)
أ) عوز اليود
ب) مكونات الدراق goitrogens
جـ) خلل وراثي في الاستقلاب الدرقي

ثانياً : القصور الدرقي الثانوي Secondary hypothyroidism
١ . اجتثاث غدوم نخامي علاجياً
٢ . غدوم نخامي كاره اللون Chromophobe pituitary adenoma
٣ . أسباب تدمير النخامية الأخرى

ثالثاً : القصور الدرقي الثلثي Tertiary hypothyroidism

رابعاً : المقاومة المحيطية لهورمونات الدرقية Thyroid hormone peripheral resistance

القصور الدرقي الأولي Primary hypothyroidism

التهاب هاشيموتو الدرقي Hashimoto's thyroiditis

من الممكن أن يحدث القصور الدرقي الذي يصاحب التهاب هاشيموتو الدرقي

بوجود دراق أو بعدمه. وكثيراً ما يدعى المثال الاخير لقصور الدرقية، ضمور الدرقية الغامض، و يفترض أنه يمثل المرحلة النهائية للمرض الدرقي المناعي الذاتي. ويمكن الكشف عن أجسام مضادة الجسيم الصغري الدرقي، ومضادة جلوبيولين الدرقية لدى غالبية هؤلاء المرضى. وليست مساهمة التهاب هاشيموتو الدرقي النسبية في حدوث القصور الدرقي أكيدة، عند مرضى الفرط الدرقي الذين أصبحوا اسو ياء درقياً لفترة من الزمن، بعد أن عولجوا قبل عدة سنوات بيود ١٣١ أو باستئصال الدرقية دون الكامل.

وترتبط هذه الحيرة في التاريخ الطبيعي لالتهاب هاشيموتو الدرقي ومرض جريفز، وكلاهما ذو منشأ مناعي ذاتي. ففي حين أن أجسام مضادة الدرقية وسمات ممتازة لالتهاب الدرقية المؤكد بالفحص النسيجي [٧٦]، لاحظ كانغيور Khangure وزملاؤه [٢٩] أن القصور الدرقي الواضح سريرياً حدث عند ٥٪ فقط من الاشخاص الذين تم اكتشاف الاجسام المضادة عندهم خلال فترة ١٢ سنة من المتابعة. وكان لهذه الدراسة أهمية أخرى وهي الحقيقة بأن المصل أصبح سلبياً لدى ٧٥٪ من الافراد الذين تم اكتشاف أجسام مضادة الدرقية عندهم، خلال فترة ٣ سنوات.

إن التهاب هاشيموتو الدرقي حالة سريرية شائعة جداً (توجد هذه الحالة لدى ٣٪ تقريباً من المواطنات، و يوجد ارتشاح ليمفاوي لدى ١٦٪ منهن) [٢٩]، ولكن القصور الدرقي الواضح ينشأ، لدى قسم ضئيل من هؤلاء المرضى الذين يمثلون قمة جبل جليد. و يبدو أن العديد من مرضى التهاب هاشيموتو الدرقي دون السريري الآخرين، يتبادرون إلى الشفاء. كما يحدث في بعض الاحيان شفاء تلقائي للقصور الدرقي الناتج عن التهاب هاشيموتو الدرقي، مع عودة الحالة السو ية درقياً [٧٥].

معالجة مرض جريفز باليود المشع

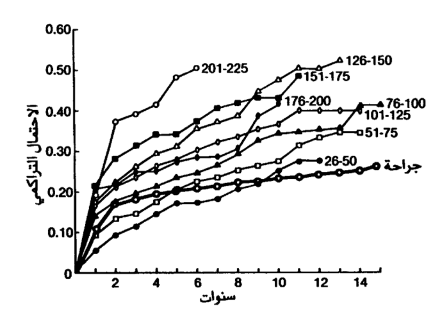
Radioactive iodine therapy for Grave's disease

وهذا سبب شائع جداً للقصور الدرقي في الولايات المتحدة، وهو علاجي المنشأ، ويحدث بعد معالجة فرط الدرقية بيود ١٣١ بفترة متباينة من الوقت. و يعتمد القصور الدرقي الذي يتبع هذا النوع من العلاج على جرعة يود ١٣١ المعطاة، والحياة النصفية البيولوجية ليود ١٣١ في الدرقية، وحساسية أنسجة الشخص المعالج إلى الجرعة الشعاعية. وهذا العامل

الاخير هو الذي يجعل اختيار الطبيب لجرعة اليود المشع التي ستحدث الحالة السوية درقياً، خلال فترة معقولة تليها فترة طويلة سوية درقياً، أمراً صعباً جداً. و يزيد في تعقيد هدف الحصول على الحالة السوية درقياً لدى المريض أيضاً، حدوث القصور الدرقي كجزء من المسار الطبيعي لمرض جريفز (انظر لاحقا). وقد استعملت طرق مختلفة لاعطاء الجرعة الشعاعية المثلى، الضرورية لتحقيق الحالة السوية درقيا. وشملت هذه استعمال يود ١٢٥، وتعديل جرعة يود ١٣١ بالنسبة لحجم الغدة، وقياس مدة احتباس النظير المشع في الدرقية مباشرة أو محاولة تغييرها.

وكان يعالج مرضى الفرط الدرقي في السابق بـ ١٥٠ إلى ٢٠٠ ميكروكوري لكل غم من جرعة يود ١٣١ المحتجز. ونتج عن هذا نسبة عالية جداً من القصور الدرقي (اي: ٤٢٪ بعد سنة و ٧٠٪ بعد ١٠ سنوات)[٤٥]. وتلى ذلك استعمال جرعات يود ١٣١ أقل من ذلك بكثير، حوالي ٥٠ ميكروكوري لكل غم من الجرعة المحتجزة. وفي مجموعة من المرضى[٤٩]، أحدثت هذه الطريقة تحقيق الحالة السوية درقيا خلال عام لدى نصف المرضى المعالجين، ولم تمنع حدوث القصور الدرقي في السنة الأولى لدى ٧٪ من المرضى. واحتاج العديد من المرضى المعالجين بجرعة متدنية من يود ١٣١ إلى جرعة ثانية أو حتى إلى جرعة ثالثة منه، أو إلى علاج طويل بأدوية مضادة الدرقية. وقد تحول الاتجاه الآن إلى استعمال جرعات متوسطة من يود ١٣١. فبهذه الجرعات أصبحت نسبة حدوث القصور الدرقي حوالي ٢٠٪ في السنة الأولى، و ٢٪ إلى ٣٪ سنويا بعد ذلك[٣] (الشكل ٦ — ١). وقد يحدث قصور درقي عابر بعد ٢ إلى ٣ أشهر من المعالجة بيود ١٣١، ثم تعود الحالة السوية درقياً، أو أكثر من ذلك يرجع الفرط الدرقي. ولهذا السبب، يجب عدم اعتبار القصور الدرقي مستديماً بعد المعالجة بيود ١٣١ مباشرة، إلا إذا أعطيت جرعة اجتثاثية كبيرة منه، ولذلك فانه يمكن ايقاف المعالجة بهورمون الدرقية.

و يدافع بعض الأطباء عن فائدة احداث القصور الدرقي المبكر بشكل متعمد، وذلك بجرعة يود ١٣١ اجتثاثية، مما يجعل القصور الدرقي متوقعاً ومن ثم يعالج منذ البداية، لأنه يصعب التنبؤ بامكانية ووقت حدوث القصور الدرقي لدى مصاب بمرض جريفز. إضافة إلى ذلك، فان اجتثاث الغدة الدرقية بيود ١٣١ لمعالجة الاعتلال العيني لمرض جريفز، هو ما يمارس في بعض المراكز الطبية في الولايات المتحدة. والدلائل التي تدعم مثل



الشكل ٦ ـ ١

احتمال صيرورة القصور الدرقي بجرعة منفردة (ميكروكوري من يود ١٣١). تمثل الأرقام مجموعة من مرضى الفرط الدرقي بدون معالجة مسبقة الذين تلقوا جرعة منفردة من اليود المشع أعطيت الى الدرقية محسوبة بميكروكوري بناء على قبط الدرقية المحسوب ووزن الدرقية المقدر. تشير الأرقام المحانية لكل منحنى إلى يود ١٣١ المحتجز (بميكروكوري). وتشير الخطوط القاتمة الى احتمال قصور الدرقية بعد استئصال الدرقية دون الكامل.

هذه المعالجة قليلة. وليس من الحكمة في رائي أن نعوض بشكل متعمد مرضاً (القصور الدرقي) محل آخر. و بالرغم من أن معالجة القصور الدرقي المبكرة فعالة، وسهلة، ومأمونة، فانه ربما يصعب على المريض الالتزام بعلاج قد يستمر أكثر من نصف قرن. كما أن لدى المرضى عادة مقلقة وهي إيقاف العلاج بمجرد أن يشعروا بصحة جيدة[٣]؛ وعليه، فان هناك كثيراً من القصور الدرقي السريري بين الناس، بناء على هذا الاساس. وقد يكون هناك مبرر لاحداث القصور الدرقي بيود ١٣١ بشكل متعمد في بعض الأحيان، مثلا: لاجتثاث النسيج الدرقي المتبقي وغير المجسوس، بعد استئصال الدرقية شبه الكامل لمعالجة سرطان الدرقية. والحالة الأخرى المشابهة لذلك تبرز في معالجة المرضى المسنين المصابين بمرض وعائي قلبي شديد، حيث تمثل رجعة الفرط الدرقي تهديداً لحياتهم، كما أن احتمال الحاجة إلى جرعات متعددة من يود ١٣١، تتخللها معالجة بأدوية مضادة الدرقية، ليست البديل الأنسب لهم.

وكثيراً ما يقال إنّ نسبة حدوث القصور الدرقي الأولي عند المصابين بمرض جريفز الذين لم يعالجوا معالجة اجتثاثية، هي كنسبته عند أولئك الذين عولجوا باليود المشع أو باستئصال الدرقية دون الكامل، (بعد فترة أولية من نسبة قصور درقي أعلى عند المعالجين، في أثناء العام أو العامين الأولين). ومن ناحية أخرى، فبالرغم من كثرة ما يستشهد بوود وانجبار Wood and Ingbar [٧٤]، في دعم هذا المفهوم، فانهما ذكرا ثلاث حالات فقط من القصور الدرقي الواضح، وحالة قصور درقي دون السريري بين ١٥ مصاباً معافى من مرض جريفز، بعد مساق علاجي بأدوية مضادة الدرقية، خلال فترة ٢٥ عاماً من المتابعة تقريباً. وهذا يمثل نسبة حدوث قصور الدرقية السريرية تعادل ٢٥٪ تقريباً خلال ٢٥ عاماً، أو ١٪ سنوياً. وهذا الرقم أقل بكثير من نسبة حدوث قصور درقي دائم تساوي ٢٪ إلى ٣٪ سنوياً بعد المعالجة باليود المشع.

استئصال الدرقية THYROIDECTOMY

من الممكن أن يحدث القصور الدرقي بعد استئصال الدرقية دون الكامل لمعالجة مرض جريفز. ويحدث القصور الدرقي الدائم بعد إجراء استئصال درقي كامل لمعالجة سرطان الدرقية، وإجراء هذا النوع من الجراحة أقل من الاستئصال دون الكامل بكثير. وكما هو الحال بالنسبة إلى المعالجة بيود ١٣١، يمكن للقصور الدرقي أن يتبع استئصال الدرقية بظهور متأخر. وهناك نقاش حادعما إذا كانت نسبة حدوث القصور الدرقي بعد معالجة مرض جريفز بالجراحة أقل من نسبته بعد معالجته بيود ١٣١ أو مساوية لها. وجوهر هذا الجدل هو: هل تعتمد النسبة النهائية لحدوث القصور الدرقي في مرض جريفز على عملية إمراضية داخلية المنشأ أم لا (انظر النقاش السابق)، او هل تغير المعالجة الاجتثاثية نسبة حدوث القصور الدرقي التلقائي؟ وكما نوقش سابقا، هناك قليل من الشك في أن المعالجة بيود ١٣١ ترفع من نسبة حدوث القصود الدرقي الاولي إلى درجة أعلى مما يحدث بتقدم المرض الطبيعي. وهذا أقل وضوحاً بالنسبة إلى استئصال الدرقية دون الكامل، و يرجع ذلك أساساً إلى قلة المعلومات المتوافرة.

وهناك عامل يسترعي الانتباه في محاولة التنبؤ بحدوث القصور الدرقي أو الوقاية منه بعد معالجة مرض جريفز بالجراحة، وهو حجم الدرقية الباقي. فقد ذكر ميتشي Michie وزملاؤه [٤٢] نسبة حدوث قصور درقي منكر (خلال سنة إلى سنتين) تصل إلى ٤٩٪ إذا

كانت الدرقية الباقية أقل من ٤ غم. إلا أنه عندما زاد حجم الدرقية الباقية إلى حوالي ١٠ غم، انخفضت نسبة القصور الدرقي إلى ٢١٪. ولا تؤيد المعلومات الحديثة[٦٥] العلاقة بين ظهور القصور الدرقي المبكر (حوالي ١٦٪ في هذه الدراسة) وحجم الدرقية الباقية، طالما أن حداً أدنى يترك من النسيج الدرقي (حوالي ١٠ غم). ولكن النتيجة النهائية بعيدة المدى في هذه المجموعة، تحتاج إلى تحديد، لأن الموجهة الدرقية TSH المصلية مرتفعة لدى ٦٠٪ من المرضى بالرغم من أنهم أسوياء درقياً من ناحية سريرية، ومستويات ت٤ و ت٣ عندهم عادية.

وتحديد نسبة القصور الدرقي المتأخر، الذي يحدث بعد سنوات عديدة من استئصال الدرقية دون الكامل لمرض جريفز، أصعب من ذلك بكثير. وهناك بعض الدلائل التي تربط هذا المرض إلى وجود ارتشاح ليمفاوي درقي وأجسام مضادة الدرقية[٢٢، ٤٠، ٦٩]، وتم اقتراح ترك درقية باقية أكبر عندما يتم اكتشاف هذه الأجسام المضادة. وقد يكون محتوى الغذاء من اليود عاملا مهماً أيضاً في حدوث القصور الدرقي بعد الجراحة، الذي يحدث بدرجة قليلة جداً في مناطق وفرة اليود[٦٢]. وقد فحص نوتشي Noguchi وزملاؤه[٤٦] المهام الدرقية لدى ٣٢٥ مريضاً لمدة ١٢ عاماً بعد الجراحة. ووجدوا قصوراً درقياً مؤكداً لدى ١٩ مريضاً (٥٫٨٪) من هؤلاء، بعد ١٣ عاماً، إلا أن ١٦٫٥٪ منهم كانوا أسوياء درقياً ولكن مستويات الموجهة الدرقية عندهم مرتفعة. وكانت نسبة حدوث القصور الدرقي متماثلة عند مجموعات مختلفة من المرضى الذين تم فحصهم بعد ٤ ــ ٦ سنوات، و٧ ــ ٩ سنوات، و ١٠ ــ ١٢ سنة من العملية، مما يوحي بعدم تقدم المرض. ولم يبد أن وزن الدرقية الباقية مؤشر مهم لحدوث أي من القصور الدرقي أو الفرط الدرقي الراجع. وباستعمال طريقة جدول الحياة في الحساب، لاحظ بيكر Becker[٣]، أنه بعد نسبة أولية تساوي ١٧٪ لحدوث القصور الدرقي الدائم المبكر خلال سنتين، يحدث قصور الدرقية المتأخر (٢ ــ ١٥ سنة) عند ٦٪ من الآخرين فقط (الشكل ٦ ــ ١). إلا أن نوفل Nofal وزملاءه احتسبوا النسبة السنوية للقصور الدرقي بعد الجراحة فكانت ١٫٧٪ (الباب الخامس).

وهكذا لم يتحدد بصورة أكيدة ما إذا كانت نسبة حدوث القصور الدرقي المتأخر بعد الجراحة، تختلف عن نسبتها بعد المعالجة باليود المشع، أو عن التاريخ الطبيعي للمرض الدرقي بالفعل. لذلك هناك ضرورة لاجراء دراسات ذات أمد أطول. ويبدو، اعتماداً على

المعلومات المحدودة المتوافرة الآن [٣، ٧٤]، أنه يمكن لنسبة القصور الدرقي المتأخر بعد استئصال الدرقية دون الكامل، أن تقارب نسبته في التاريخ الطبيعي للمرض، أكثر مما تقارب نسبته بعد المعالجة باليود المشع. ويجب أن يحذر جميع المرضى الذين لديهم تاريخ سابق لفرط الدرقية، من احتمال حدوث قصور درقي لاحق، و بذل النصح لهم بقياس مستوى ت ٤ المصلي سنوياً.

معالجة فرط الدرقية بأدوية مضادة الدرقية

ANTITHYROID DRUG THERAPY FOR GRAVES' DISEASE

يستعمل البروبايل ثيويوراسل PTU والميثيمازول، وكلاهما يمنع تعضون اليوديد في الدرقية، في معالجة الفرط الدرقي طبياً، وفي جعل المفرطين درقياً أسوياء، قبل معالجتهم باليود المشع أو باستئصال الدرقية دون الكامل. وقد يحدث القصور الدرقي نتيجة الافراط في المعالجة بهذه الأدوية، في أثناء المراحل الأولية منها، وقبل تحديد الجرعة الدائمة للشخص المريض. وهذا القصور الدرقي طفيف عابر، و يصحح بسهولة بتعديل الجرعة الدوائية.

زيادة مدخول اليوديد EXCESSIVE IODIDE INTAKE

إن من الضروري مراجعة بعض جوانب استقلاب اليود الدرقي [٥٠]، (الشكل ٦ ــ ٢) حتى يتم فهم حدوث القصور الدرقي الناشىء عن زيادة اليوديد. يتم استقلاب اليود من الغدة الدرقية تحت سيطرة الموجهة الدرقية TSH، وآلية استتبابية مستقلة عن عمل الموجهة الدرقية. وقد سميت الآلية الأخيرة التنظيم الذاتي لليود [٢٧]. و يتم نقل اليوديد غير العضوي من المصل إلى الخلية الدرقية عكس المنحدر الميكانيكي الكهربائي، بآلية انتقال فعالة في الغشاء البلازمي. وحالما يدخل الخلية الدرقية، يتأكسد اليوديد، ثم يتعضون بعد ذلك مباشرة تقريباً باتحاده مع بقايا التيروزين في طليعة الهورمون الدرقي، جلوبيولين الدرقية. و ينتقل جلوبيولين الدرقية الميودن بالالتفاظ الخلوي exocytosis إلى داخل التجويف الجريبي، حيث يتم خزنه كغرواني colloid. و يبدأ إفراز هورمون الدرقية بالتقام خلوي endocytosis لجلوبيولين الدرقية الميودن ليعود إلى داخل الخلية الدرقية، حيث تحلل بروتييزات اليحلول lysosome جلوبيولين الدرقية تحليلا مائياً إلى التيروكسين (ت٤)، وكمية أقل من ثلاثي يود التيرونين (ت٣). ثم تنتشر هورمونات الدرقية إلى المصل.

و يتأثر استقلاب اليود في عدة أماكن رئيسية من خطوات التنظيم الذاتي المتتابعة. وأهمها:

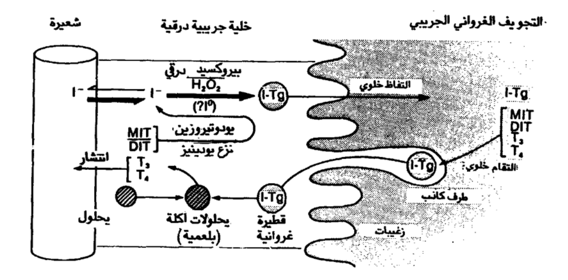
١ ـــ فعالية آلية انتقال اليوديد

٢ ـــ تعضون اليوديد

٣ ـــ افراز هورمون الدرقية

فعندما يتوافر اليوديد بكثرة في المصل كي ينتقل إلى داخل الخلية الدرقية، و يزداد تركيز اليوديد غير العضوي داخل الخلية إلى مستوى حرج، يتم كبت تعضون اليوديد، أي كبت يودنة جلوبيولين الدرقية. وهذا ما يسمى باحصار وولف تشايكوف block Wolff-Chaikoff [٧٣] (الشكل ٦ ــ ٣). ولا يستمر إحصار التعضون هذا في الدرقية العادية، لأن التنظيم الذاتي يقلل آلية نقل اليوديد، مما يسبب نقصاناً في تركيز اليوديد غير العضوي داخل الخلية، فتحل «الفرامل» عن عملية التعضون. و بهذا الاسلوب تتمكن الدرقية، عندما يتناول أي شخص غذاء غنياً باليود، من تنظيم قبط اليوديد، واستعمال ما هو ضروري لصنع كمية كافية من الهورمون الدرقي. وقد أشير في السابق لهذا الانخفاض الملائم في آلية نقل اليوديد في وجه تركيز عال منه خارج الخلية [٦]، بـ «الانفلات» من إحصار ولف تشايكوف. ويحدث عكس هذه الحالة أيضاً، وهو أنه في أثناء فترات عوز اليوديد، يتم حفز آلية نقل اليوديد في محاولة لابقاء صنع هورمون الدرقية كافياً. ويحبط تأثير اليوديد المرتفع إفراز الهورمون الدرقي أيضاً. ولم تعرف الآلية المسؤولة عن هذا التأثير بالضبط. إلا أن هذا التاثير لليوديد المرتفع، ضئيل جداً في الغدة الدرقية العادية، و يقلل تركيز ت٤ المصلي ١٠٪ تقريباً فقط[٦٧].

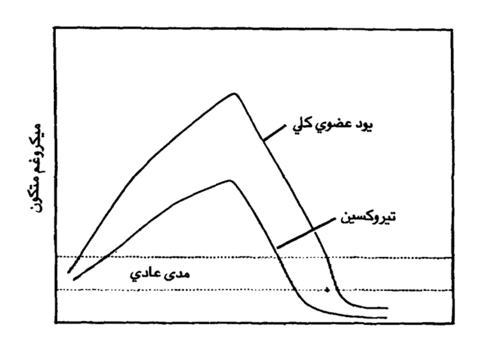
وتتعاظم عمليات التنظيم الذاتية الفسيولوجية المذكورة سابقاً، عند بعض الأشخاص المهيئين، خصوصاً الذين لديهم درقيات غير فعالة على نحو كاف، وتحت حفز مرتفع من الموجهة الدرقية، مما يجعل حدوث القصور الدرقي او حتى الوذمة المخاطية المكتملة [٧٢] أمراً ممكناً. ومن الحالات التي تهيىء هذا الاستعداد، التهاب هاشيموتو الدرقي [٩]، ومرض جريفز بعد معالجته باليود المشع أو باستئصال الدرقية دون الكامل [٨]، وأحياناً بعد استئصال الدرقية دون الكامل لمعالجة الأورام الدرقية [١٣]. وتحدث الوذمة المخاطية اليوديدية iodide myxedema مبدئياً، بسبب استمرار كبت التعضون



الشكل ٦ ـ ٢

استقلاب اليود في الدرقية. ينقل اليود غير العضوي من البلازما الى داخل الخلية الدرقية ضد المنحدر الكيميائي الكهربائي بالية عبور فعالة تتم في الغشاء البلازمي. و يتاكسد اليود (غالباً الى العنصر الحر) بمجرد دخوله الخلية الدرقية، بواسطة بيروكسيديز الدرقية و بوجود بيروكسيد الهيدروجين. ثم يتعضون اليوديد المؤكسد مباشرة تقريباً باتحاده مع التيروزين الموجود في طليعة الهورمون الدرقي، جلو بيولين الدرقية (Tg). و يلفظ جلو بيولين الدرقية الميودن داخل التجو يف الجريبي بعملية تدعى الالتفاظ الخلوي exocytosis. ثم يدخل ثانية الى داخل الخلية الدرقية بعملية تدعى الالتقام الخلوي endocytosis وهو يحتوي على أحادي وثنائي يود التيروزين (MIT and DIT)، والتيروكسين (ت ٤)، وثلاثي يود التيروزين (ت ٣). وتشمل هذه العملية بروز أطراف كاذبة من الغشاء البلازمي القممي لالتهام جلو بيولين الدرقية، و بذلك تدخل حو يصلات غشائية تحتوي على جلو بيولين الدرقية الى السيتو بلازم (قطيرات غروانية colloid droplets). وتلتقي اليحلولات lysosomes المحتو ية على بروتييزات، القطيرات الغروانية القادمة، وتلتحم معها لتصبح يحلولات آكلة. وتحلل الأنزيمات جلو بيولين الدرقية تحليلا مائياً محررة اليودوتيروزينات وت ٤ وت ٣ الى البلازما غالباً بطريقة الانتشار. و ينزع يود أحادي وثنائي يود التيروزين بأنزيم نزع يودينيز التيروزين، و يدخل اليود المحرر الى جعبة اليود داخل الخلية الدرقية.

(احصار ولف تشايكوف)، مع فشل آلية الانفلات التي تحدث عند الأشخاص العاديين. ولا يشاهد تأثير احباط صنع هورمون الدرقية مباشرة، بسبب احتياطي الهورمون الدرقي الكبير نسبياً، الموجود في جلوبيولين الدرقية. ويحدث القصور الدرقي عندما ينضب هذا الاحتياطي، وتعجل الموجهة الدرقية بهذه العملية. و يتعاظم تاثير اليوديد الكابح على افراز الهورمون الدرقي من الغدة الدرقية الشاذة، إلا أن ذلك بمفرده، لا يسبب القصور الدرقي عادة، لأن التاثير الكابح على إفراز الهورمون يقل تلقائياً لاسباب غير معلومة، بعد مضي بضعة اسابيع[١٩].



الشكل ٦ ـ ٣

تـأثيـر أو احـصـار وولـف تشايكوف. عندما أعطيت جرعات متزايدة من اليوديد الى حيوانات التجارب، مثـل الجرذين، كان هناك زيادة مبدئية في كمية اليود العنصري الكلية المتكونة، و بشكل التيروكسين الجزء الأعـظـم منها. وعند جرعة حرجة معينة، أدت الزيادات المستمرة من اليوديد المعطى، الى انخفاض مستمر في تكـو ين الـيـود الـعضوي والهورمون الدرقي. و يترافق الاحباط المستمر لتعضون اليوديد مع زيادة متماثلة في تركيز اليوديد الحر داخل الخلية، رغم أن ذلك ليس موضحاً في الشكل.

ومن المـمـكـن عـكـس القصور الدرقي المحدث باليوديد بازالة مصادره. ومصادره الـكـبـرى الـتـي يمـكن أن تؤدي إلى الوذمة المخاطية myxedema في الولايات المتحدة الآن هـي: الأدو يـة الـتـي تحتوي على اليوديد مثل يوديد البوتاسيوم (SSKI) الذي يستعمل في أمـراض الـرئـة الانـسدادية المزمنة، والأميودارون amiodarone، ورماد الاعشاب البحرية الـذي يمـكـن الحـصـول عـليه من مخازن الأغذية الصحية. ومن المصادر الأخرى لليود محاليل الـتـعـقـيـم الـتـي تحـتـوي على الـيـود، ومـواد اليود الشعاعية التباينية contrast materials ذات الأمـد الـطـو يـل، كـتـلـك الـتـي تـسـتـعمل في صورة النخاع الشوكي radioidodine myelogram.

التهاب الدرقية تحت الحاد SUBACUTE THYROIDITIS

إن الـتـهـاب الـدرقية تحت الحاد هو التهاب حاد في الغدة الدرقية، وهو عادة شديد

الألـم، و يـعزى إلى عوامل فيروسية مختلفة. وفي الحالات الشديدة، يمكن وجود تهتك كاف في هـنـدسـة الـدرقية الجريبي في مرحلة الالتهاب الحاد، يسمح بانفلات كميات كبيرة من هـورمون الدرقية المخزون إلى الدورة الدموية. وتتميز هذه المرحلة المبكرة من التهاب الدرقية بـقـبـط مـنخفض جداً أو معدوم من اليود المشع. وقد يؤدي الجمع بين تفريغ مخزون الهورمون الـدرقـي وعـدم الـقدرة على صنع هورمونات درقية جديدة عندما يكون الالتهاب شديداً، إلى مرحلة ثانية من المرض يحدث فيها قصور درقي [٣٦]. و بالرغم من أن فترة القصور الدرقي هذه عـابـرة عـمـوماً، وتـنصرف عند ٩٠٪ من المصابين بهذه الحالة، يجب أحياناً معالجة القصور الدرقي العرضي بهورمون الدرقية، حتى تعود المهام الدرقية العادية.

اسباب متفرقة ونادرة في الولايات المتحدة

MISCELLANEOUS RARE CAUSES IN THE UNITED STATES

عـوز الـيـوديـد Iodide deficiency: لـم يـعـد هـذا يـشاهد في الولايات المتحدة بشكل أساسي، منذ إضافة اليود إلى الخبز و يودنة الملح.

مـكـونـات الـدراق Goitrogens: مـن الـنـادر أن تـسبب مكونات الدراق مثل الليثيوم الـقـصـور الـدرقـي [٥٥]. و يـعـمـل الـلـيثيوم على الدرقية بشكل مماثل لليوديد، و يسبب قصور الدرقية عند الأشخاص المهيئين فقط، وهم أولئك المصابون باضطراب درقي ضمني.

خـلل وراثـي في الاستقلاب الدرقي Inborn errors of thyroid metabolism:
وهـذه الـحـالات نـادرة جـداً. فـقـد لا يـوجود قصور درقي إذا لم يكن العيب شديداً، بسبب زيـادة جـحـم الـدرقـية (الدراق) التعو يضي. ومن العيوب الاستقلابية التي تنتقل وراثياً، عـيـب في آلـيـة انـتـقـال الـيـوديد (عيب الاحتجاز trapping defect)، وعيب في تعضون الـيـوديـد، وعيب في اقتران coupling اليودوتيروزينات لتكو ين اليودوتيرونينات (ت٤ و ت٣)، وعـيـب في نـزع يـوديـنـيـز deiodinase اليودوتيروزين، وفيه يكون اليود موجوداً في يـودوتـيـروزيـنـات غير فـعـالـة هورمونياً، ولا يتمكن من أن يعيد دورته داخل الغدة الدرقية و بذلك يتم فقدانه في البول، وأخيراً هناك شذوذ في تركيب جلو بيولين الدرقية.

القصور الدرقي الثانوي SECONDARY HYPOTHYROIDISM

المعالجة الاجتثاثية لغـــدوم نخامـــي

Ablative therapy for a pituitary adenoma : إن أكـثـر سبـب شـائـع للـقصور الـدرقي الثانوي هو علاجي المنشأ ، و يتسبب عن الجراحة ، والاشعة ، أو علاج اجتثاثي آخر لمعـالجـة غـدومـات نخامية لحالات مثل ضخامة النهايات acromegaly ومرض كوشينـــج Cushing's disease .

غـدوم نـخـامـي كاره اللون Chromophobe pituitary adenoma : يحدث بدرجة أقل ، قصور درقي ثانوي تلقائياً بسبب انضغاط النخامية العادية من ورم نخامي كبير.

أسبـاب أخرى لتدمير النخامية Other causes of pituitary destruction : من المـمـكـن أن يحـدث قـصـور الـدرقية نتيجة مرض حبيبومي grnulomatous disease ، مثل الـغـرنـاو يـة sarcoidosis ، واحـتـشـاء الـغـدة الـنـخـامـية بعد الوضع (متلازمـــة شيهـــان Sheehan's syndrome) أيضاً .

القصور الدرقي الثلثي Tertiary hypothyroidism

من المـمـكـن أن يـؤدي خـلل الـعمل الوطائي hypothalamic dysfunction إلى نـقـص في إنـتاج محررة التيروترو بين TRH الضرورية لافراز الموجهة الدرقية TSH الكافي . ويمـكـن أن تـنشأ الاضطرابات الوطائية عن عوامل عديدة تشمل الاورام (مثل الورم القحفي البـلـعومي craniopharyngioma) ، وإصابات الحوادث ، وموه الرأس hydrocephalus ، ومرضاً حبيبوميا ، والتهاب الدماغ encephalitis . ويحدث القصور الدرقي أحياناً بسبب عوز إفراز محررة التيروترو بين المنفرد بدون أي شذوذ وطائي ظاهر.

المقاومة المحيطية للهورمون الدرقي THYROID HORMONE PERIPHERAL RESISTANCE

وصـف ريـفـتوف Refetoff وزملاؤه [٥٢] متلازمة نادرة فيها شذوذ هيكلي ، و بكم ، ودراق ، ومستو يات مرتفعة من هورمونات الدرقية في المصل . و بالرغم من أن هذه المميزات الجسـديـة خاصة بالفدامة cretinism ، فان المرضى عاديون استقلابياً . و يعتقد أن المحافظة على الحـالـة الـسـو يـة درقـيـاً ، تتم بفضل التركيز المرتفع للهورمونات الدرقية . و يفترض أن هـؤلاء الأشـخـاص مروا بفترة قصور درقي داخل الرحم أو في أثناء نشأتهم المبكرة . وهؤلاء

المرضى ليسوا قاصرين درقياً عندما شوهدوا لأول مرة، ولديهم مستويات مرتفعة من الهورمونات في البلازما، ولا يحتاجون إلى معالجة.

الظواهر السريرية للقصور الدرقي
CLINICAL MANIFESTATIONS OF HYPOTHYROIDISM

خصائص عامة GENERAL CHARACTERISTICS

بغض النظر عن المرض المسبب لعوز الهورمون الدرقي، فان الظواهر السريرية للقصور الدرقي واحدة. إضافة إلى ذلك، هناك أعراض المرض المسبب للقصور الدرقي؛ فمثلا، يسبب ورم النخامية كاره اللون اعراضاً لخلل في غدد صماء أخرى. وتشمل الظواهر السريرية المعروفة عموماً، ضعفاً وجلداً جافاً وقاسياً، ووسناً lethargy وقلة تحمل البرد وإمساكاً وانتفاخ الوجه وشحوباً (الجدول ٦ ــ ١). وتشمل الظواهر الأقل شيوعاً أظفاراً هشة وأعراضاً رثوية rheumatic (آلاماً وتيبساً عضلياً بالدرجة الاولى) وتنميلا ومذلا

الجدول ٦ ـ ١

أعراض الوذمة المخاطية myxedema (٧٧ حالة: ٦٤ سيدة، ١٢ رجل)*

الأعراض	٪	الاعراض	٪
ضعف عام	٩٩	امساك	٦١
جلد جاف	٩٧	زيادة وزن	٥٩
جلد قاس	٩٧	سقوط الشعر	٥٧
وسن	٩١	شحوب الشفتين	٥٧
بطء الكلام	٩١	ضيق النفس	٥٥
وذمة في الجفنين	٩٠	وذمة محيطية	٥٥
شعور بالبرد	٨٩	بحة الصوت أو فقده	٥٢
قلة التعرق	٨٩	فقدان الشهية	٤٥
برودة الجلد	٨٣	عصبية	٣٥
سماكة اللسان	٨٢	غزارة الطمث	٣٢
وذمة في الوجه	٧٩	خفقان	٣١
شعر جاف	٧٦	صمم	٣٠
شحوب الجلد	٦٧	وجع بركي precordial	٢٥
اعتلال الذاكرة	٦٦		

paresthesia في الأصابع. وقد ينتج العديد من هذه الأعراض عن أسباب أخرى ليست خاصة بالقصور الدرقي. ويجب الانتباه أيضاً إلى أن أعراضاً، لا يختص بها القصور الدرقي، تحدث بدرجة أقل، مثل العصبية. ويحتفظ بعض مرضى القصور الدرقي الشديد بانتباههم و بفكاهتهم، وهي صورة سريرية تدعى «ذكاء الوذمة المخاطية myxedema wit».

إن شدة ظواهر القصور الدرقي وانتباه المريض إليها، لا تعتمد على مدى انخفاض مستويات الهورمون الدرقي فقط، ولكنها تعتمد أيضاً على مدة القصور الدرقي، والسرعة التي ينشأ بها. وهكذا عندما تفشل الغدة الدرقية بالتدريج، لا ينتبه المريض أو أقاربه المقربون إلى التغيرات في حالتهم الجسدية. و بالمقابل فان المرضى الذين يحدث عندهم قصور درقي سريع ــ بعد استئصال الدرقية الكامل أو إيقاف الأدوية الدرقية ــ يشكون بشدة من مختلف هذه الأعراض. وقد يصبح المريض وسناناً جداً، إذا كان القصور الدرقي شديداً، وترك بدون علاج، ثم ينزل باتجاه غيبوبة الوذمة المخاطية myxedema coma، وهذا في العادة يرافق مرضاً حادثاً intercurrent illness.

وستبحث بعد ذلك، ظواهر قصور الدرقية في أعضاء الاجهزة كل بمفردها.

الجهاز القلبي الوعائي CARDIOVASCULAR SYSTEM

لقد تمت مراجعة تأثيرات الهورمون الدرقي على القلب من دي جروت DeGroot [١٤] وسيمونز Symons [٦١]. وترتبط التغيرات الباثوفسيولوجية في الجهاز الوعائي القلبي بنقص متطلبات الاكسيجين من الأنسجة المحيطية. ونتيجة لانخفاض استهلاك الاكسيجين، يقل كل من حجم القبضة stroke volume وسرعة النبض، مما يؤدي إلى نقص في النتاج القلبي cardiac output. وتطول فترة قبل القذف (PER) period preejection في القصور الدرقي، وتزداد نسبة فترة قبل القذف / وقت قذف للبطين الأيسر (LVET (left ventricular ejection time / PEP. وقد يظهر في تخطيط القلب شذوذ عام ــ بطء قلبي جيبي sinus bradycardia بفولت منخفض، واطالة فترتي PR و QRS في حالات كثيرة. ويمكن أن يعزى الفولت المنخفض وابتعاد دقات القلب أحياناً، إلى وجود انصباب في التامور peicardial effusion. وتزداد المقاومة الوعائية المحيطية peripheral vascular resistance. ويمكن مشاهدة تضخم القلب على أشعة

الصدر بسبب توسعه أو بسبب الانصباب التاموري. و بالرغم من احتمال ضخامة الانصباب، فمن النادر أن يحدث اندحاس tamponade لأن السائل يتجمع ببطء. كما يمكن ملاحظة انصباب جنبوي pleural effusion على أشعة الصدر. وتبدو عضلة القلب مترهلة شاحبة من الناحية الباثولوجية. وعند الفحص النسجي تكون عضلة القلب مرتشحة بمواد تنصبغ مثل السكريات المتعددة المخاطية mucopolysaccharides ، كما يوجد انتفاخ في ألياف عضلة القلب و بينها.

ومن الممكن أن يوجد لدى المريض بالوذمة المخاطية الشديدة أعراض تشبه أعراض هبوط القلب الاحتقاني. فمثلا، يمكن أن يشكو المرضى من صعوبة التنفس عند الاجهاد، وضيق التنفس الاضطجاعي orthopnea ، ووذمة محيطية peripheral edema . إلا أن الوذمة المخاطية، على العكس من الوذمة في هبوط القلب الاحتقاني، لا تكون منطبعة pitting عادة، ولا توجد علامات احتقان رئوي، مثل الخرخرة rales . والضغط داخل القلب عادي، وحجم الدم منقوص، وعادة ما يزيد النتاج القلبي مع التمرين، وهناك استجابة فعالة عادية لمناورة فالزلفا Valsalva maneuver . و يوجد انخفاض نسبي في جريان الدم واستهلاك الاكسجين عند مرضى الوذمة المخاطية بحيث يكون منحدر الاكسجين الشرياني الوريدي عادياً عموماً. وبمقارنة زيادة محتوى البروتين في الانصبابات المصلية serous effusions في قصور الدرقية، برشحات transudate هبوط القلب الاحتقاني، تحدث الأولى بافتراض زيادة في نفوذية الشعيرات capillary permeability ، بينما يكون الضغط الشعيري مرتفعاً في هبوط القلب الاحتقاني.

وهناك اختلاف في الرأي عما إذا كان بمقدور الوذمة المخاطية الشديدة أن تسبب هبوطاً احتقانياً في القلب[١٤،٤١،٦١] . وإجماع الرأي الآن، هو أن الوذمة المخاطية، بالرغم من أنها تسبب شذوذاً نسيجياً كبيراً في عضلة القلب، إضافة إلى التغيرات في خصائص انقباضية العضلة القلبية، فان هذه التغيرات ليست شديدة لدرجة إحداث هبوط قلب احتقاني. و يعجل بحدوث هبوط القلب الاحتقاني الذي يصحب القصور الدرقي، امراض القلب المتزامنة، مثل أمراض الشريان التاجي أو الصمامات.

وهناك جدل أيضاً حول العلاقة بين الوذمة المخاطية وتصلب الشرايين (التصلب العصيدي atherosclerosis). والمعلومات عن هذا الموضوع متناثرة و يصعب تفسيرها بعض

الشيء، وبالدرجة الأولى بسبب النسبة العالية لحدوث تصلب الشرايين عند المسنين الأسوياء درقيا. ويرتفع الكوليستيرول والجلسيرايدات الثلاثية في المصل في القصور الدرقي، بسبب قلة تصفيتها من البلازما وليس بسبب زيادة صنعها [٣٣،٤٤]. وقد أشارت دراسة حديثة إلى أن نسبة الكوليستيرول في البروتينات الدهنية، المنخفضة إلى العالية الكثافة، مرتفعة في القصور الدرقي [٥٣]. وتشير إحدى وجهات النظر [٥٨]، إلى أنه بالرغم من وجود تصلب الشرايين بكثرة في القصور الدرقي، فان ذلك ينتج عن فرط ضغط الدم المتزامن، وليس عن عوز الهورمون الدرقي أو فرط الكوليستيرول في الدم. ومن ناحية أخرى، يعجل القصور الدرقي التعصد atherogenesis في الحيوانات التي تطعم الكوليستيرول، وبالعكس يجنب إعطاء الهورمون الدرقي حيوانات التجارب التأثير المعصد atherogenic للكوليستيرول الغذائي. وتنحو هذه المعلومات نحو تأييد الرأي بأن القصور الدرقي بذاته، يهيىء الشخص لتصلب الشرايين. ومن الآراء المتطرفة عن هذا الموضوع، الرأي بان لدى مرضى القصور الدرقي دون السريري (مستويات موجهة درقية مرتفعة، مع مستويات هورمون درقي عادي)، نسبة عالية من تصلب الشرايين. إلا أن المعلومات الأحدث لا تؤيد هذا الرأي.

وبالرغم من الزيادة الظاهرة (لأي سبب كان) لأمراض الشريان التاجي في القصور الدرقي، فان الذبحة الصدرية واحتشاء العضلة القلبية لا تزيدان. ويفترض أن يتسبب هذا عن انخفاض حاجة جميع الأنسجة ألى الاكسجين بما فيها عضلة القلب. لذلك فان قياس تركيز الانزيمات العضلية (CPK, SGOT) في الدم مهم، قبل بدء معالجة المرضى المسنين المصابين بقصور درقي متوسط أو شديد، بالهورمونات الدرقية. وذلك لأن القصور الدرقي نفسه قد يسبب ارتفاع مستويات هذه الانزيمات، بسبب انخفاض تصفيتها من البلازما. فما لم يتم اختبار المرضى عند بدء العلاج، يمكن إساءة تفسير ارتفاع الانزيمات فيما بعد، على أنه دليل على احتشاء عضلة القلب الحاد.

وهناك تشابه مدهش بين التأثيرات السريرية لهورمونات الدرقية والكاتيكولامينات على الجهاز القلبي الوعائي. وقد اقترح أن انخفاض تأثيرات الكاتيكولامينات، مسؤول جزئياً عن بعض التغيرات القلبية الوعائية في القصور الدرقي. وعموماً هناك كثير من الجدل حول هذا الموضوع [٣٩]. فعلى سبيل المثال، تزداد مستويات الكاتيكولامينات في البول

والمصل في القصور الدرقي. واستجابة النسيج العضلي القلبي من قطط قاصرات درقياً، عادية للكاتيكولامينات [10]. وتهتم بعض الأبحاث النشيطة بتأثير الهورمون الدرقي على عدد وفعالية مستقبلات الكاتيكولامينات في عضلة القلب. وقد ذكر بعض الباحثين انخفاض عدد مستقبلات بيتا الادرينالية، في خلايا عضلة القلب التي استنبتت في غياب الهورمونات الدرقية [63]. و بطريقة مقابلة، هناك دليل على أن استئصال الدرقية يزيد عدد مستقبلات ألفا الأدرينالية في عضلة القلب [54]. وإجماع الرأي الآن هو أن للهورمون الدرقي تأثيراً مباشراً على القلب، مستقلا عن تاثير الكاتيكولامينات. وتبقى العلاقة المتداخلة الصحيحة، بين تأثير الهورمونات الدرقية والكاتيكولامينات على عمل القلب، بحاجة إلى توضيح.

الجهاز التنفسي RESPIRATORY SYSTEM

ان تاثيرات القصور الدرقي على الجهاز التنفسي طفيفة، إلا إذا كان شديداً ولمدة طو يلة، أو كان هناك مرض رئوي ضمني شديد. والأسباب التي تجعل للقصور الدرقي بعض التأثير على الجهاز التنفسي عديدة. فمن الممكن أن تعاق التهو ية **ventilation** العادية بسبب الانصبابات الجنبو ية **pleural effusions**، وضعف العضلات التنفسية. ولعل تأثير هورمونات الدرقية على مراكز التنفس في جذع الدماغ **brain stem**، مهم جداً. كما أن حفز التنفس الناتج عن عوز الاكسجين وفرط الكربمية **hypercapnia** ضعيف في الوذمة المخاطية **myxedema** [77]. وإن حدوث هبوط تنفسي هو أكثر حدث مهم يهيىء المريض إلى غيبوبة الوذمة المخاطية **myxedema coma**. وعندما يتعرض المريض المصاب بقصور درقي غير واضح إلى الجراحة، تتأخر عودة التنفس العادي التلقائي أحياناً، مما يستدعي التهو ية المساعدة **assisted ventilation**، لمدة طو يلة من الوقت، حتى يتحدد المرض الضمني. ويمكن أن تسبب المهدئات والمخدرات هبوطاً تنفسياً شديداً وطو يلا عند المرضى القاصرين درقياً.

الجهاز الهضمي GASTROINTESTINAL TRACT

بالرغم من أن أكثر الأعراض الشائعة التي تؤدي إلى تقييم القصور الدرقي هو زيادة الوزن والسمنة، يندر أن يكون لدى القاصرين درقياً زيادة وزن ضخمة على هذا الأساس. و يكون الوزن الزائد، إذا وجد، قليلا في العادة، و يرجع إلى تكديس السكريات

المتعددة المخاطية mucopolysaccharides ، أكثر من النسيج الدهني. وحقاً ، تقل الشهية عادة في القصور الدرقي الشديد. و يصاحب القصور الدرقي قلة الحركة العامة في الجهاز الهضمي. و يكثر عرض الامساك نسبياً ، وقد يرجع إلى نقصان حركة الأمعاء ، إضافة إلى انخفاض مدخول الغذاء ، وقد يؤدي نقصان الحركة الدودية peristalsis في الحالات الشديدة إلى العلوص ileus وضخامة القولون megacolon . ومن النادر أن يكون قصور الدرقية الشديد مصحوباً بالحبن ascites ، ولكنه أقل شيوعاً بكثير من الانصبابين الجنبوي والتاموري pleural and pericardial effusions . وقد يخضع الغشاء المخاطي للمعدة والأمعاء إلى درجة من الضمور، ولهذا يكثر وجود اللاكلوريدية achlorhydria . و يوجد لدى حوالي ثلث مرضى القصور الدرقي الأولي أجسام مضادة لخلايا المعدة الجدارية parietal ، و ينشأ لدى ثلث هؤلاء فقر دم وبيل pernicious anemia [٦٤] .

ظواهر دموانية HEMATOLOGIC MANIFESTATIONS

يقدر أن حوالي ثلث مرضى قصور الدرقية يعانون من فقر الدم. إلا أن نصف حالات فقر الدم هذه تعتبر فسيولوجية أكثر منها مرضية. وسبب ذلك أن حاجة الأنسجة المحيطية المنخفضة من الأكسجين تؤدي إلى نقصان في تنبيه تكون الدم hematopoiesis [٤٨] . وتكون كتلة خلايا الدم الحمراء بالتالي منخفضة ، و يكون النقي marrow قليل الخلايا. وقد يكون مدى نقصان كتلة خلايا الدم الحمراء مستتراً بسبب انخفاض حجم البلازما في قصور الدرقية. وإضافة إلى فقر الدم الفسيولوجي ، السوي خلية normocytic ، السوي صبغة normochromic ، يمكن أن يوجد فقر الدم الوبيل anemia pernicious لدى حوالي ١٠٪ من المرضى المصابين بقصور الدرقية. و يقارن هذا بنسبة ٢ر١٪ من المصابين بمرض جريفز. و يشيع وجود عوز الحديد لدى القاصرات درقياً قبل الاياس بسبب غزارة الطمث. وقد تقلل اللاكلوريدية ، إذا وجدت ، من امتصاص الحديد أيضاً. ومن النادر أن يُسهم عوز حمض الفوليك بفقر دم خلوي كبري macrocytic ، وقد ينتج العوز عن فقدان شهية المريض ، واحتمال سوء الامتصاص malabsorption . وقد يصاحب القصور الدرقي أحياناً شذوذ في التجلط بسبب انخفاض فعالية عوامل التجلط ، وزيادة فعالية انحلال الفيبرين fibrinolysis ، وخلل في التصاق الصفائح وتراصها platelet adherence and agglutination [١٨، ٥٦]) .

وقد يبدو في أثناء مراحل المعالجة المبكرة بالهورمون الدرقي، أن فقر الدم الفسيولوجي، السوي خلية، السوي صبغة، يسوء لأن حجم البلازما يزداد نحو العادي بدرجة أسرع من زيادة كتلة خلايا الدم الحمراء.

الوظائف الكلوية RENAL FUNCTION

ينخفض جريان الدم الكلوي والرشح الكبيبي glomerular filtration في القصور الدرقي. و ينعكس هذا في انخفاض النتاج البولي والتأخر في إفراغ حمل مائي excretion of water load. وهناك دليل على أن انخفاض تصفية الماء الصافي، يمكن أن يرجع عند بعض المرضى إلى زيادة أو إفراز غير ملائم من الفازو بريسين vasopressin [٥٧]. ومن المهم جداً، عدم إعطاء ماء صاف بكمية زائدة في الوريد، عند معالجة مرضى القصور الدرقي داخل المستشفى، بسبب انخفاض القدرة على إفراغ الماء، الذي يؤدي إلى عوز الصوديوم في الدم hyponatremia والتسمم المائي.

الجهاز الهيكلي SKELETAL SYSTEM

إن تأثيرات القصور الدرقي داخل الرحم وفي الفترة الوليدية أعظم بكثير من تأثيراته عند البالغين. وإعاقة النمو الهيكلي ميزة بارزة في الفدامة cretinism. وقصور الدرقية عند الأطفال مصحوب بمظهر مرقط stippled في مراكز التعظم المشاشي epiphysial ossification centers. و يتخلف نمو العظام الطويلة بدرجة أكبر من نمو الهيكل المحوري. وعمر العظام في الصور الشعاعية أقل بصورة مميزة من العمر الزمني. وتغير الهورمونات الدرقية نسبة إعادة دورة العظم bone turnover أيضاً. ففي فرط الدرقية تزداد إعادة دورة العظم بينما تقل في القصور الدرقي. ولكن مثل هذه التأثيرات طفيفة لدى البالغ القاصر درقياً.

وظائف الغدد الصماء ENDOCRINE FUNCTION

النخامية PITUITARY

هناك تضخم نخامي سرجي pituitary sellar عند الفحص الشعاعي في القصور الدرقي الأولي ذي الأمد الطويل، وخاصة عند الأطفال [٣٧، ٧٠]. وهذا لا يعني بالضرورة وجود ورم نخامي، ولكنه ينتج عن فرط تنسج خلايا التيروتروف hyperplasia thyrotroph. ويمكن أن يكون القصور الدرقي مصحوباً بفرط البرولاكتين في الدم

hyperprolactinemia [٢٦]، وبدرجة أقل بثر اللبن galactorrhea [٤٧]. والتفسير المحتمل لفرط البرولاكتين الدموي، هو أن محررة التيروترو بين TRH تحفز إفراز الموجهة الدرقية TSH والبرولاكتين من النخامية. كما أن إعطاء العوامل التي تنتج الدوبامين agents dopaminergic، إلى مرضى القصور الدرقي الأولي، يكبت مستويات الموجهة الدرقية والبرولاكتين المرتفعة [٥١]. وفي القصور الدرقي الأولي الشديد، ينخفض إفراز هورمون النمو [٤]، ويسهم ذلك بقصر قامة الاطفال المصابين بهذه الحالة. وباعطاء الهورمون الدرقي يصبح تحرير هورمون النمو عادياً.

الغدد الكظرية ADRENALS

تنظم الهورمونات الدرقية نسبة استقلاب الستيرويدات الكظرية المحيطية، مع تدني نسبة إعادة دورتها turnover في القصور الدرقي، والعكس بالعكس. لذلك يوجد في القصور الدرقي، إفراغ بولي منخفض من مستقلبات الكورتيزول. ومع ذلك فان المستويات المصلية للكورتيزول والألدوستيرون لا تتغير كثيراً. واستجابة الغدةالكظرية إلى موجهة القشرة الكظرية ACTH الاصطناعية [٣٨]، واستجابة الكورتيزول إلى نقص سكر الدم المحدث بالانسولين، عادية عموماً، ولكنها من الممكن أن تقل في القصور الدرقي الشديد، الطويل الأمد. ولأن معالجة القصور الدرقي بهورمونات الدرقية تؤدي إلى زيادة استقلاب هورمونات القشرة الكظرية، فمن الواجب التأكد من أن للنخامية احتياطياً كافياً من ACTH، حتى تستطيع أن تجابه هذا التحدي. إضافة إلى ذلك، من الممكن أن يحدث قصور كظري أولي أو متلازمة شميت Schmidt's syndrome، بمصاحبة التهاب الدرقية المناعي الذاتي (التهاب هاشيموتو الدرقي) [٧١]. لذلك، فان من المهم قياس مستوى الكورتيزول المصلي في الصباح الباكر على الأقل، قبل البدء في تعويض الهورمون الدرقي لمعالجة القصور الدرقي. ويوصى باجراء اختبار تنبيهي باستعمال ACTH اصطناعية. ويمكن أن تصاحب هذه الحالة، قصور غدد صماء أخرى تشمل مرض السكري، ونادراً، خللا قنديا gonadal ونخامياً [٧٠].

الغدد القندية GONADS

يؤدي القصور الدرقي قبل البلوغ، إذا لم تتم معالجته، إلى تأخر النضج الجنسي أو انعدامه. ومع ذلك، يمكن أن يصاحب القصور الدرقي أحياناً، بلوغ مبكر أو ثر اللبن

galactorrhea [٧٠]. و يسبب القصور الدرقي لدى البالغين، انخفاضاً في نضج الخلايا الانباتية germ cells. و ينتج عن هذا دورات لاإباضية anovulatory cycles وغزارة الطمث عند الاناث، وقلة النطاف oligospermia عند الذكور. وغالباً ما تكون القاصرات درقياً عقيمات. ومن الممكن أن يكون إفراز موجهة القند gonadotrophin النخامية منخفضاً بدرجة قليلة، خصوصاً عند السيدات بعد الاياس. ويمكن لفرط البرولاكتين الدموي hyperprolactinemia، عندما يكون موجوداً، أن يسهم في نقصان النشاط القندي. وكما هو الحال بالنسبة للجلوكوكورتيدات، ينخفض استقلاب الاندروجين والاستروجين المحيطي.

ظواهر متفرقة MISCELLANEOUS MANIFESTATIONS

إن انقباض العضلات وارتخاءها بطيء في القصور الدرقي بصورة مميزة، و يتضح هذا في أثناء الفحص السريري بارتخاء منعكس وتر أخيل البطيء. وهناك زيادة في تركيز أنزيمات عضلية مصلية مختلفة في القصور الدرقي، بسبب نقص تصفيتها من البلازما، أكثر منها بسبب تحلل العضلات. وقد تكون العضلات، كما هو الحال بالنسبة للقلب، مرتشحة بالسكريات المتعددة المخاطية، حيث يشاهد تورم في الألياف العضلية مع فقدان تخططاتها striations العادية. و يشكو القاصرون درقياً كثيراً من أعراض عضلية هيكلية عامة مثل الألم والتيبس في العضلات والمفاصل. وقد تسوء هذه الاعراض مؤقتاً في بداية المعالجة التعويضية بهورمونات الدرقية.

وكثيراً ما يكون الجلد متورماً، خصوصاً في منطقة حول الحجاج periorbital، والسبب الأولي هو تراكم السكريات المتعددة المخاطية. وقد يحدث تورم غير منطبع pitting non في الرقبة واليدين والقدمين، وعندما يوجد في الرسغ، تحدث متلازمة النفق الرسغي carpal tunnel syndrome. و بصورة خاصة، يكون الجلد بارداً وشاحباً، واحياناً مائلا إلى الصفرة بدرجة قليلة. وتعكس هذه التغيرات نقصان جريان الدم وفرط الكاروتين الدموي (و ينشأ عن انخفاض تصفية الكاروتين من البلازما). ويمكن أن يكون الجلد أكثر رقة من العادي. و بشكل خاص، لا يحدث فقدان لصبغة الجلد في القصور الدرقي الأولي، والذي يجب أن ينبه وجوده الفاحص إلى احتمال وجود القصور الدرقي الثانوي. ويمكن أن تظهر الكدمات إذا كان تجلط الدم غير طبيعي. و يكون الشعر جافاً و يتقصف بسهولة بصورة مميزة. ومن النقاط المفيدة عند أخذ التاريخ المرضي الاستفسار عما

إذا قلل المرضى من استعمال الشامبو عند غسل شعورهم. ويمكن أن تشاهد خفة في الجانب الخارجي من الحواجب، خاصة عند المرضى المسنين، إلا أن هذه العلامة ليست مميزة.

تشخيص قصور الدرقية DIAGNOSIS OF HYPOTHYROIDISM

بينما يكون تشخيص القصور الدرقي السريري الواضح سهلا، يشكل تشخيص القصور الدرقي الطفيف صعوبة بالغة. إلا أن توافر اختبارات حساسة وجديدة، لقياس المهام الدرقية، يجعل بالامكان تشخيص القصور الدرقي المبكر. ففي القصور الدرقي المبكر يكون التاريخ المرضي، والفحص الجسدي مضللين، حيث يشكو بعض المرضى، على سبيل المثال، من خفقان وعصبية ونقص في الوزن، وهذه ظواهر قلّما ترافق قصور الدرقية. وأهم عامل في تشخيص القصور الدرقي، هو أن نشك في وجوده. فقياس تركيز الهورمونات الدرقية في المصل، ليس مكلفاً نسبياً، ويجب إجراء الفحص، إذا افترضنا وجود المرض، خصوصاً لدى الموطنين المسنين، حتى عندما تكون الاعراض المميزة غائبة. وهناك اختبارات مختلفة وقيمة في تشخيص القصور الدرقي.

التيروكسين المصلي ومنسب التيروكسين الحر
Serum thyroxine and free thyroxine index

تبقى هذه الاختبارات عماد تشخيص القصور الدرقي. وباستثناء حالة المقاومة المحيطية لعمل الهورمون الدرقي النادرة جداً، يكون لدى مرضى القصور الدرقي، بغض النظر عن سببه، تركيز منخفض من التيروكسين الفعال استقلابياً في المصل. وهورمون الدرقية الحر في البلازما هو الفعال بيولوجياً. وهو في توازن مع مجمع كبير جداً من هورمون غير فعال ومربوط بالزلال. ففي كثير من الحالات، لا يعطي قياس ت ٤ الكلي في المصل انعكاساً دقيقاً عن حالة المريض الاستقلابية، بدون قياس مستوى الهورمون الحر. فمثلا إذا كان جلوبيولين رابط التيرونين TBG، مرتفعاً في البلازما، كما يحدث عند المرضى الذين يتناولون الاستروجينات، يمكن لتركيز ت ٤ الكلي أن يكون ضمن المدى العادي مع أن المريض قاصر درقياً.

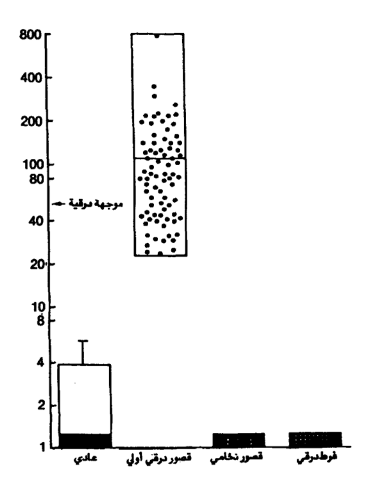
ويمكن قياس منسب ت ٤ الحر بعدة طرق، تسمح بتعديل الاختلافات الناتجة عن تركيز الزلالات رابطة الهورمون في البلازما. ومن المهم التأكيد على أن منسب ت ٤ الحر

FT4I ليس قياساً حقيقياً لـ ت ٤ الحر في البلازما، ولكنه مجرد تعبير عن هذا القياس. واختبار قبط ت٣ الراتيني resin T_3 uptake (RT3U) هو أحد الطرق الشائعة المستخدمة في تحديد منسب ت ٤ الحر. ويجب عدم الخلط بين هذا الاختبار وقياس ت٣ في البلازما. ومبدأ هذا الاختبار هو أنه كلما انخفض ارتباط الهورمون بالزلالات رابطة الهورمون، ازدادت كمية ت٣ الموسومة شعاعياً التي ترتبط بالراتين. ويمكن استعمال ت ٤ الموسوم شعاعياً، ولكن استعمال ت٣ أسهل. وتقدم عدة مختبرات نتيجة منسب ت ٤ الحر على أنه حاصل ضرب تركيز ت ٤ الكلي في البلازما (الذي يقاس عادة بمقايسة مناعية شعاعية، او بطريقة الربط التنافسية)، في نتيجة اختبار قبط ت٣ الراتيني. إلا أن هناك اختبارات أحدث تم تطويرها وتسويقها مؤخراً، وتقيس مستويات ت ٤ الحر في البلازما مباشرة.

ومن الممكن في بعض الأحوال، أن يقدم قياس منسب ت ٤ الحر أيضاً، معلومات مضللة عن حالة المريض الاستقلابية الحقيقية. فمثلا يكون منسب ت ٤ الحر (باستعمال قبط ت٣ الراتيي)، لدى المرضى بعلة شديدة أقل من العادي [١٢]، بالرغم من أنهم أسوياء درقياً استقلابيا [٦٠]. وبالفعل يمكن أن يكون تركيز ت ٤ الحر الحقيقي مرتفعاً، إذا قيس بواسطة الديال التوازني equilibrium dialysis [١٢].

الموجهة الدرقية المصلية Serum TSH

عندما يكون التقرير عن منسب التيروكسين الحر أقل من العادي، يتم التاكد من القصور الدرقي الأولي (أكثر الاشكال شيوعاً) بقياس تركيز الموجهة الدرقية المصلية (الشكل ٦ ــ ٤)، إذ ينتج عن الآلية التجاوبية بين الهورمونات الدرقية والغدة النخامية زيادة في إفراز الموجهة الدرقية عندما ينخفض تركيز الهورمون الدرقي المحيطي. وليس هناك حاجة لاجراء المزيد من الفحوصات في الغالبية العظمى من حالات القصور الدرقي لا ثبات التشخيص. فالارتفاع المتوسط في تركيز الموجهة الدرقية يفرق بوضوح بين القصور الدرقي الأولي ومتلازمة سوي الدرقية المعلول "euthyroid sick" syndrome (انظر النقاش السابق)، حيث يكون لدى المرضى المصابين بأمراض غير درقية، مستويات متدنية من ت ٤ الكلي لا يتم تعديلها بمنسب ت ٤ الحر. وإذا لم تكن مستويات الموجهة الدرقية المصلية مرتفعة وما زال تشخيص القصور الدرقي موضع شك، وجب عندها إجراء المزيد من الاختبارات لاستبعاد القصور الدرقي الثانوي أو الثلثي (انظر لاحقاً)



الشكل ٦ ـ ٤

الموجهة الدرقية TSH المصلية في القصور الدرقي. في قصور الدرقية الأولي، تكون مستويات الموجهة الدرقية مرتفعة بوضوح عندما تقارن بالمستويات لدى أشخاص عاديين أو مصابين بقصور درقي ناشىء عن قصور نخامي. وفي فرط الدرقية تكون الموجهة الدرقية محبطة. تشير المناطق القاتمة الى الحد الذي يمكن عنده قياس الموجهة الدرقية في المقايسة.

ت ٣ المصلي Serum T3

إن تركيز ت ٣ المصلي منخفض بشكل عام في القصور الدرقي الواضح سريرياً. ومع ذلك فان قياس ت ٣ بمقايسة مناعية شعاعية غير مفيد في تشخيص القصور الدرقي المبكر[٣٥]. فمثلا عندما تفشل الغدة الدرقية بشكل متزايد، نتيجة التهاب هاشيموتو الدرقي، يزيد حفز الموجهة الدرقية لافراز ت ٣ بكمية أكبر من ت ٤. ويمكن بذلك وجود فترة من القصور الدرقي، يحفظ حفز الموجهة الدرقية خلالها مستويات ت ٣ في البلازما ضمن المدى العادي، بالرغم من كون منسب ت ٤ الحر متدنياً. و بالعكس يمكن أن يكون ت ٣ المصلي

منخفضاً عند المصابين بأمراض غير درقية شديدة، حتى عندما يكون المريض سوياً درقياً، كما تشير إلى ذلك الدلائل التشخيصية الأخرى[11].

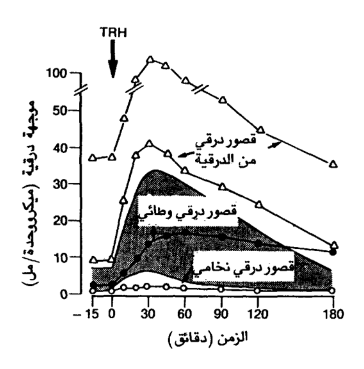
اختبار تنبيه محررة التيروتروبين TRH stimulation test

يستعمل في هذا الاختبار هورمون محررة التيروتروبين المتعددة الببتيدات الاصطناعية. وتحفز محررة التيروتروبين، بزرقة سريعة في الوريدة مقدارها ٢٠٠ ـــ ٤٠٠ ميكروغم، إفراز الموجهة الدرقية TSH من النخامية الأمامية[2] (الشكل ٦ ـــ ٥). وتحدث قمة استجابة الموجهة الدرقية بعد ٢٠ ـــ ٤٠ درقية من زرقة محررة التيروتروبين. لذلك، من الضروري الحصول على مستوى الموجهة الدرقية الأساسي وعينة أو اثنتين من الدم فقط، بعد ٣٠ ـــ ٦٠ دقيقة من زرقة محررة التيروتروبين. واختبار محررة التيروتروبين قيم جداً في تشخيص الفرط الدرقي، حيث يحبط نشاط هورمون الدرقي المحيطي استجابة الموجهة الدرقية إلى حفز محررة التيروتروبين؛ ومع ذلك، فان فائدته محدودة في تشخيص القصور الدرقي الأولي الذي يترافق دائماً مع مقدار أساسي مرتفع من الموجهة الدرقية. لهذا السبب، لا توجد هناك ضرورة لاجراء اختبار حفز محررة التيروتروبين في تشخيص القصور الدرقي الأولي، إذا كان مستوى الموجهة الدرقية الأساسي مرتفعاً.

واختبار محررة التيروتروبين، بالمقارنة مع تشخيص القصور الدرقي الأولي، أساسي في تشخيص القصور الدرقي الثانوي (النخامي) أو الثلثي (الوطائي) (الشكل ٦ ـــ ٥)؛ إذ تكون استجابة الموجهة الدرقية إلى حفز محررة التيروتروبين متدنية في قصور الدرقية الثانوي. أما في قصور الدرقية الثلثي، فتكون الاستجابة عادية، بالرغم من أنها كثيراً ما تكون متأخرة، ويجب لذلك، قياس استجابة الموجهة الدرقية بعد ساعتين من زرقة محررة التيروتروبين، إذا كان احتمال (ضئيل للغاية) وجود هذه الحالة موجوداً.

اختبارات أخرى Other tests

بمجرد إثبات تشخيص القصور الدرقي، يمكن إجراء عدد من الاختبارات الأخرى لمعرفة سبب الهبوط الدرقي. فمثلا، يوحي اكتشاف أجسام مضادة جلوبيولين الدرقية أو مضادة الجسيم الصغري الدرقي، بشدة، بأن القصور الدرقي مرتبط بالتهاب هاشيموتو الدرقي الضمني المناعي الذاتي[1،30]. ومما يجب ادراكه مع ذلك، أنه يمكن اكتشاف



الشكل ٦ ـ ٥

اختبار محررة التيروتروبين TRH. تزرق محررة التيروتروبين في جرعة وريدية في وقت يساوي صفراً. تبيِّن المنطقة المظلَّلة استجابة الموجهة الدرقية TSH عند مجموعة عادية من الناس لا تعاني من مرض درقي. لاحظ في حالتي قصور الدرقية الدرقي (الأولي) امكانية وضع التشخيص بناء على ارتفاع مستوى الموجهة الدرقية الأساسي فقط. وأهم من ذلك، تكون استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين في قصور الدرقية الوطائي (الثلثي)، ضمن المدى العادي، بينما تكون الاستجابة في قصور الدرقية النخامي (الثانوي) دون المدى العادي.

الأجسام المضادة هذه بكثرة في مرض جريفز، كما توجد نادراً في التهاب الدرقية تحت الحاد[1]. ويمكن أن تبقى أجسام مضادة الجسيم الصغري إيجابية، في القصور الدرقي الأولي الضامر، حتى إذا أصبحت أجسام مضادة جلوبيولين الدرقية سالبة.

ولا يساعد اختبار قبط اليود المشع أو المنخفض دائماً في تحديد ما إذا كان المريض قاصراً درقياً أم لا، لأن القبط قد يكون منخفضاً أو عادياً أو مرتفعاً في القصور الدرقي، ويعتمد هذا على نشاط الجريبات الدرقية الباقية. وقد يكون قبط اليود المشع شديد الانخفاض أو معدوماً في أنواع معينة من الفرط الدرقي، كالتي تصاحب التهاب الدرقية تحت الحاد، أو إنتاج هورمون الدرقية من مكان منتبذ. ويمكن أن يظل قبط اليود المشع منخفضاً في أثناء مرحلة القصور الدرقي في التهاب الدرقية تحت الحاد. ويعود قبط اليود المشع إلى المستوى العادي قبل عودة الحالة السوية درقياً في هذا المرض. وأحياناً، يكون قبط

اليود المشع من الدرقية منخفضاً جداً، بسبب تناول أو زرق مركبات تحتوي على اليود. وفي هذه الظروف، تكون تفريسة الدرقية الفلورية قيمة جداً، إذا كان النسيج الدرقي في الرقبة موضع سؤال فعلاً. و يستعمل في هذه التفريسة مصدر خارجي لأميريسيم ٢٤١ ($_{241}AM$) الذي يوجه من مصدر تسديد خارجي إلى الدرقية. وهذا يصدر أشعة س بتنشيط جزيئات اليود داخل الدرقية، ويمكن تنظيم كاشف بشكل خاص، لقياس إصدار أشعة س من جزيئات اليود المستقرة. وهكذا تبين التفريسة الفلورية توزيع اليود المستقر غير المشع، وكميته التقريبية داخل الدرقية. وتعرض التفريسة الفلورية المريض إلى إشعاع ضئيل جداً (حوالي ٥٠ ميليراد) إذا قورنت بصورة الصدر الشعاعية[٢٠]. وهكذا إذا لم يكتشف قبط يود مشع في القصور الدرقي المشتبه به، ورغم ذلك أظهرت تفريسة أميريسيم ٢٤١ الدرقية مخزون يود درقي عادياً، فمن الممكن أن يكون اليود من منشأ خارجي قد أثر على قبط اليود المشع، أو كان بالفعل مسؤولاً عن القصور الدرقي (مثل قصور الدرقية المحدث باليود). ويمكن التأكد من هذا الاشتباه بقياس تفريغ اليوديد في البول؛ إذ يوحي بقوة، تفريغ أكثر من مغم واحد من اليوديد يومياً، بزيادة المدخول الغذائي. وتشخيص الوذمة المخاطية اليوديدية **iodide myxedema** مهم، لأن عكس القصور الدرقي ممكن.

وتقيس الاختبارات المستعملة حالياً في إثبات تشخيص القصور الدرقي، مستويات الهورمونات في بلازما المريض. ويجب إدراك أن هذه الاختبارات ليست مباشرة، وأن الاختبار النهائي هو الذي يحدد ما إذا كان المريض يعاني من التأثيرات القليلة لهورمون الدرقية على الأنسجة المحيطية. وللأسف لا توجد هناك اختبارات سهلة، خاصة، ويمكن اعادتها لقياس هذا الأمر. فلم يعد استعمال نسبة الاستقلاب الأساسية **BMR** دارجاً. و يقيس هذا الاختبار استهلاك الفرد للأكسجين في أثناء الراحة بقياس التنفس. واستهلاك الأكسجين منخفض في القصور الدرقي. و بسبب الاختلافات الواسعة في المدى العادي، جرت محاولات لتعديل نسبة الاستقلاب الأساسية بالنسبة إلى مساحة سطح الجسم، والعمر والجنس، أو التأكد بأن المريض مرتاح تماماً. ولا يزال هناك رغم ذلك، اختلافات كبيرة، والاختبار مكلف، و يستهلك وقتاً طويلاً، وليس حساساً.

وقد تم استعمال اختبار آخر لقياس التأثيرات القليلة جداً لهورمون الدرقية على الأنسجة المحيطية، وهو جهاز التصوير الحركي **photomotogram**، وهو جهاز بسيط يقيس

سرعة ارتخاء منعكس وتر أخيل. يركع المريض على كرسي بحيث تحجز القدم شعاعاً ضوئياً كهربائياً. يطرق وتر أخيل، فتبدأ ساعة توقيت بالعمل، وتوقف عندما يعود وتر أخيل إلى موضعه الأصلي. إن وقت الإرتخاء النصفي العادي هو ٢٣٠ ـــ ٣٥٠ ميلي ثانية تقريباً. و يطول وقت الارتخاء في القصور الدرقي بصورة مميزة. وقيمة الاختبار مع ذلك، محدودة بسبب التداخل الواسع مع المدى العادي، و بسبب تأثير حالات عصبية عضلية أخرى واسعة المدى، إضافة إلى عوامل دوائية أيضاً. و يقدم قياس فترة OKd معلومات مماثلة لاختبار منعكس وتر أخيل. وهذه الفترة هي الوقت اللازم بين بدء، مركب QRS في تخطيط القلب ووصول موجة النبض إلى الشريان العضدي كما تحدده أصوات كوروتكوف Korotkoff sound. وتزداد فترة QKd بشكل خاص في القصور الدرقي. واستعمال هذا الاختبار محدود، للأسباب المذكورة بالنسبة إلى جهاز التصوير الحركي، لذلك يندر استعماله أيضاً.

وقد يؤدي نقصان هورمونات الدرقية إلى تغيرات في عدة مركبات مختلفة في الأنسجة والدم، إضافة إلى تغيرات في نشاط أنزيمات مختلفة أيضاً. وللأسف، ليست أي من هذه التغيرات خاصة، أو حساسة، أو ملائمة بدرجة تكفي لجعلها ذات أهمية سريرية في إثبات تشخيص القصور الدرقي. وربما يكون تقييم الكوليستيرول المصلي أكثرها فائدة، حيث يكون مرتفعاً بصورة مميزة في القصور الدرقي. إلا أن هذا الاختبار أيضاً غير حساس نسبياً. ومن الممكن أن يرتفع فوسفوكينيز الكرياتينين CPK وديهايدروجينيز حامض اللاكتيك LDH في القصور الدرقي الشديد. ومع ذلك، ليس لقياس هذه المركبات قيمة في وضع تشخيص القصور الدرقي، ولكنها تكون قاعدة قبل بدء المعالجة بالهورمون الدرقي.

معالجة قصور الدرقية THERAPY FOR HYPOTHYROIDISM

يعالج القصور الدرقي الدائم باعطاء مستحضرات اصطناعية أو طبيعية من هورمون الدرقية.

مستحضرات هورمون الدرقية Thyroid hormone preparations

من الممكن إعطاء الهورمون الدرقي إما كمستخلص درقي جاف thyroid extract desiccated أو جلوبيولين الدرقية أو ت ٤ اصطناعي أو ت ٣ اصطناعي، أو جمع من ت ٤ و ٣ الاصطناعيين. و ت ٤ الاصطناعي هو الدواء المفضل لأن نشاطه البيولوجي منتظم،

و يتحول إلى ت ٣ في الأنسجة المحيطية، وحياته النصفية في البلازما (حوالي أسبوع تقريباً) تزود مجمعاً مستديماً نسبياً، جاهزاً لتحويله إلى ت ٣ (الشكل ٦ ـ ٦أ)، وكلفته قليلة. وفي السابق، كان يعتبر الجمع بين ت ٤ و ت ٣، أو مستخلصات الدرقية التي تحتوي على ت ٤ وت ٣ أكثر ملاءمة من ناحية فسيولوجية، لأنه يحتوي على توازن طبيعي من ت ٤ و ت ٣. إلا أنه عندما عرف أن معظم ت ٣ (في الانسان) في الدم يشتق من نزع اليود الأحادي من ت ٤ المصلي في الأنسجة المحيطية، وليس من إفراز ت ٣ من الغدة الدرقية، أصبحت المعاوضة بـ ت ٤ الاصطناعي شائعة أكثر. و بالفعل يحتفظ المرضى المعالجون بـ ت ٤ بمفرده بمستويات عادية من ت ٣ في المصل[٧]. ولدى مستخلص الدرقية وجلوبيولين الدرقية نشاط بيولوجي كثير التقلب، وهما أقل ثباتاً عند الخزن؛ وقد أدى هذا في بعض الأحوال إلى زيادة أو نقصان غير مقصودين في المعالجة. والجمع بين ت ٤ و ت ٣ الاصطناعيين أكثر كلفة، ولا يقدم أي فائدة عن التيروكسين.

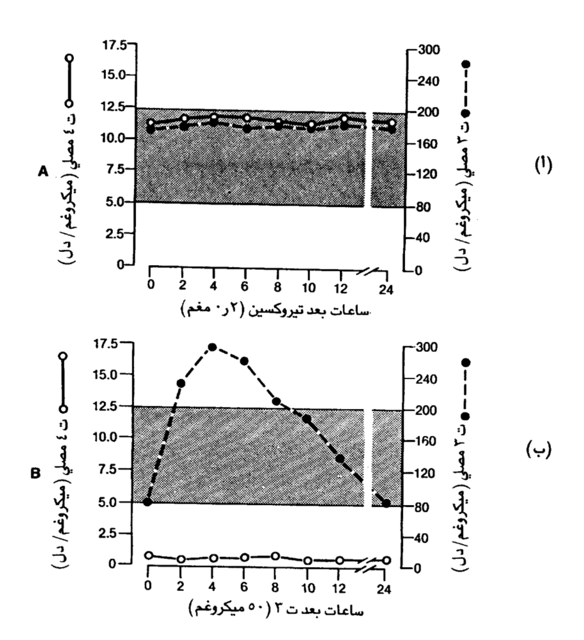
لـ ت ٣ كدواء تصفية سريعة جداً من البلازما (يوم واحد) بالمقارنة مع ت ٤ (الشكل ٦ ـ ٦ ب)، فمن الضروري إذن إعطاء ت ٣ بجرعات مجزأة خلال اليوم. و برغم اتباع هذه الطريقة، تتذبذب مستويات ت ٣ في البلازما، كما يمكن أن تشكل خطورة لدى المرضى المسنين المصابين بمرض وعائي قلبي. والظرف الوحيد الذي يفضل فيه استعمال ت ٣ على ت ٤ في القصور الدرقي هو في المرضى الذين عولجوا من سرطان الدرقية باستئصال الدرقية الكامل، وأوقف عنهم الهورمون الدرقي قبل إجراء تفريسة لكشف سرطان درقي متبق. فزوال ت ٣ بسرعة أكبر، مفيد في تقليل فترة إيقاف الهورمون الدرقي، وفترة ارتفاع مستويات الموجهة الدرقية التي تحفز نمو السرطان الدرقي المتبقي.

وجرعة ت ٤ الضرورية للاحتفاظ بالحالة السوية درقياً في مرضى القصور الدرقي هي حوالي ١٥٠ ميكروغم يومياً (٢ ميكروغم / كغم)[٣٢،٥٩]. و يتم امتصاص نصف ت ٤ المعطى من الجهاز الهضمي تقريباً.

سرعة تعويض الهورمون الدرقي

Rate of thyroid hormone replacement

تختلف سرعة تعويض هورمون الدرقية اعتماداً على الحالة السريرية. وهناك اتفاق



الشكل ٦ ـ ٦

تركيز ت ٤ وت ٣ المصليين بعد اعطاء أ ــ تيروكسين ي، وب ــ ت ٣.

عام بأن التعويض يجب أن يكون بطيئاً للمرضى الذين يشتبه عندهم وجود مرض في الشريان التاجي أو يعانون منه. وهناك خطر كبير لحدوث ذبحة صدرية، ولانظمية قلبية arrhythmias، أو احتشاء العضلة القلبية، إذا ما أعطي العلاج سريعاً. ففي دراسة من مايو كلينيك Mayo Clinic، حدثت ذبحة صدرية عند ٣٥ مريضاً من أصل ١٥٠٣

مرضى، للمرة الأولى بعد بدء المعالجة بهورمون الدرقية[٢٨]. و يفترض أن تنتج الذبحة الصدرية عن ارتفاع حاجة الأنسجة المحيطية إلى الأكسجين، مما يؤدي إلى نتاج قلبي أكبر، وزيادة الحمل على القلب، في وجه جريان دم متدن في الشريان التاجي. و بالعكس، كان إحداث القصور الدرقي المتعمد فعالا سريرياً في معالجة الذبحة الصدرية، وأسلوباً كثر استعماله في السابق، قبل توافر المعالجة الطبية والجراحية المتطورة. ومن المدهش، أن تتحسن الذبحة الصدرية عند بعض المرضى بعد المعالجة بهورمون الدرقية. فهكذا، تحسن ٢١ مريضاً من أصل ٥٥ مريضاً عانوا من الذبحة الصدرية، في مجموعة مرضى مايوكلينيك. وسبب هذا التأثير غير واضح، لأنه ليس من المحتمل أن ينعكس تصلب الشرايين بشكل كبير.

وبما أنه لا توجد معلومات عن السرعة التي يمكن بها إعادة المرضى المسنين المصابين بالقصور الدرقي الطويل الأمد، إلى الحالة السوية درقياً، فلقد جرت العادة على أن يبتدىء العلاج بحوالي عشر الجرعة التعويضية العادية أو ٥ر١٢ ميكروغم من ت ٤ يومياً، وترفع هذه الجرعة بنفس الكمية كل ٢ ــ ٤ أسابيع، إذا كان ذلك محتملا. ويمكن البدء بجرعات أكبر قليلا (مثل ٢٥ ميكروغم من ت ٤) للمصابين بمرض أقل شدة. وفي بعض المرضى، لا يمكن الوصول أبداً إلى جرعة تعويضية فسيولوجية بسبب حدوث الذبحة الصدرية. أما المرضى الصغار في السن، المتمتعون بصحة جيدة، والذين أوقفوا العلاج بضعة أسابيع، فبالامكان معالجتهم مباشرة بجرعة تعويضية كاملة. ومن الواجب التأكيد على أن الطرق المذكورة سابقاً للعلاج في أقصى الحدين السريريين، بما في ذلك طرق العلاج في حالات الخطورة المتوسطة، تختلف كثيراً بين معظم الأطباء.

وعند ابتداء علاج القصور الدرقي المناعي الذاتي (التهاب هاشيموتو الدرقي)، يجب أخذ احتمال تزامن قصور الغدة الكظرية بعين الاعتبار دائماً، لذلك يجب تقييم المهام الكظرية قبل بدء المعالجة بالتيروكسين. وقد يتزامن القصور الكظري مع أمراض الدرقية إما على أساس قصور كظري أولي مناعي ذاتي، أو على أساس قصور النخامية. وإذا احتاج الأمر إلى معالجة سريعة، كما يلزم في سبات الوذمة المخاطية myxedema coma، وجب إعطاء الهيدروكورتيزون أيضاً.

ومن الصعب جداً تحديد الهدف النهائي في معالجة القصور الدرقي، خصوصاً عند

المرضى الذين يعانون من أعراض عصبية نفسية متزامنة، أو الذين يرزحون تحت ضغط عاطفي. والسبب في هذا هو أن أعراض القصور الدرقي مثل التعب واضطرابات النوم والامساك، لا تكون بالضرورة مرتبطة بالقصور الدرقي، وعليه لا تنعكس بالمعالجة. وأحسن دليل على الوصول إلى الحالة السوية درقياً هو عودة مستوى الموجهة الدرقية ضمن المدى العادي. والمنهج العلاجي المناسب هو أن ترفع جرعة هورمون الدرقية للمريض تدريجياً حتى يصبح مستوى الموجهة الدرقية قابلاً للقياس بالكاد. فاذا شكا المريض من أعراض توحي بفرط درقي، تخفض الجرعة قليلاً عند ذلك، مثلا من ١٧٥ إلى ١٥٠ ميكروغم يومياً. وقياس مستويات ت ٤ في المصل مفيد أيضاً. الا أنه يجب الاعتماد على أعراض المريض السريرية، وقياس مستوى الموجهة الدرقية بمصاحبة هذا القياس. والسبب الذي يكون من أجله قياس تركيز ت ٤ بمفرده غير كاف لتعيين الجرعة العلاجية المثلى، هو أن المدى العادي عند عموم المواطنين واسع جداً، وأنه من النادر معرفة مستوى ث ٤ المصلي لدى مريض قبل أن يصبح قاصراً درقياً. فهكذا، إذا عاد مستوى ت ٤ المصلي لدى مريض إلى ٥ ميكروغم/ ١٠٠ مل مثلا، فقد يكون برغم ذلك، قاصراً درقياً بدرجة قليلة، إذا كان مستوى ت ٤ قبل بداية القصور الدرقي عنده ٩ ميكروغم/ ١٠٠ مل مثلا، وكلا المقدارين ضمن المدى العادي لعموم المواطنين. ويجب التأكيد على المرضى المصابين بقصور درقي دائم بأن يستمروا في أخذ علاج الهورمون الدرقي مدى الحياة. و بالرغم من تكرار هذا التحذير، فان المرضى يتوقفون عن أخذ الدواء عندما يشعرون أنهم بصحة جيدة.

قصور الدرقية المعوض Compensated hypothyroidism

إن ضرورة علاج المرضى المصابين بالقصور الدرقي المعوض أو عدمها، مثار للجدل. و يعني هذا المصطلح الاشخاص الذين لديهم مستويات عالية من الموجهة الدرقية في المصل، بالرغم من أنّ مستويات الهورمون الدرقي عندهم ضمن المدى العادي. و يتركز الخلاف حول اعتبار هؤلاء المرضى قاصرين أو أسوياء درقياً بسبب التنبيه المرتفع من الموجهة الدرقية، الذي يحفظ نتاج هورمون كافياً من الغدة الدرقية القاصرة. وانني شخصياً أفضل معالجة هؤلاء المرضى. والسبب كما ذكر سابقاً، هو أنه ليس معروفاً إذا كان أي مقدار من ت ٤ ضمن المدى العادي للمواطنين، هو حقاً عادي بالنسبة للشخص المعين. و يضمن اعطاء جرعة صغيرة نسبياً من ت ٤ (مثلا ٥٠ ــ ١٠٠ ميكروغم ت ٤ يومياً) أن

يظل المريض سو ياً درقياً، لأنه طالما أن عمل الغدة الدرقية ليس مستقلا، فان الآلية التجاو بية النخامية الدرقية تبقي درجة نشاط الهورمون الدرقي في الانسجة المحيطية صحيحة، وذلك بتنسيق انتاج هورمون إضافي من منشأ داخلي. ومن الاسباب الأخرى لمعالجة هؤلاء المرضى احتمال توجههم نحو القصور الدرقي الظاهر. وتمنع مباشرة العلاج حدوث ذلك، وتشجع المتابعة العلاجية المستمرة، واتقاء تضخم النخامية أيضاً.

اثبات القصور الدرقي لدى المرضى الذين سبق أن تناولوا التيروكسين

Documentation of hypothyroidism in patients already on thyroxine

كثيراً ما يشاهد مرضى وضعوا على علاج الهورمون الدرقي من طبيب آخر، وربما قبل سنوات عديدة، عندما لم تكن اختبارات المهام الدرقية قديرة كما هي عليه الآن، مما يطرح الاستفسار عما إذا كان هؤلاء المرضى قاصرين درقياً حقاً، و بحاجة إلى معالجة بهورمون الدرقية مدى الحياة. و يتم حسم هذه المسألة بايقاف الهورمون الدرقي لمدة ٦ أسابيع، تقاس بعدها مستو يات ت ٤، والموجهة الدرقية في المصل. ومدة الاسابيع الستة ضرورية بسبب كبت النخامية والدرقية المؤقت من الهورمونات الدرقية من المنشأ الخارجي[٦٨]. ومن الممكن الوصول إلى قرار خاطىء عن المهام الدرقية إذا تم اختبارها قبل ٦ اسابيع. ويجب تحذير المرضى من احتمال معاناتهم من أعراض القصور الدرقي، وعليهم أن يمتنعوا عن أخذ ت ٤ ثانية قبل مراجعة طبيبهم أولا.

سبات الوذمة المخاطية **Myxedema coma**

يؤدي سبات الوذمة المخاطية إلى انخفاض الحرارة وخطل الوعي واخيراً الوفاة. وقد يحدث سبات الوذمة المخاطية كنتيجة نهائية للوذمة المخاطية الشديدة ذات الأمد الطو يل. واكثر من ذلك، يعجل بحدوثها التعرض لمرض آخر بالاضافة إلى الوذمة المخاطية، كالانتان أو مرض في الدورة الدمو ية عادة. و يساهم في حدوث السبات اعطاء المخدرات والمنومات والمهدئات التي تطول مدة عملها وتتعاظم، في القصور الدرقي، بسبب انخفاض تصفيتها من الجسم. وحتى وقت متأخر، كان سبات الوذمة المخاطية قاتلا في جميع الحالات تقريباً[٢٥]. وأدى الاكتشاف المبكر المصحوب بالمعالجة المكثفة إلى إبقاء معظم المرضى على قيد الحياة[٤٣].

وفيما يلي الجوانب المهمة في معالجة سبات الوذمة المخاطية :

تعويض الهورمون الدرقي Thyroid hormone replacement : بالمقارنة مع اعطاء التيروكسين بحذر عادة في القصور الدرقي، يشكل سبات الوذمة المخاطية حالة طارئة، يتم الحصول على أفضل النتائج في معالجتها (على النقيض) باعطاء ٢٠٠ ــ ٥٠٠ ميكروغم من ت٤ بالوريد، أوكمية كافية لاعادة مجمع الهورمون المستنفد في الجسم. وفي هذه الحالة، تكون مخاطر التعويض الفائق والسريع، أقل ثقلا من خطورة سبات الوذمة المخاطية نفسها. ومما يثير الانتباه، أن الوعي قد يعود خلال ساعات من إعطاء ت٤، وقد يكون مستواه عادياً في ذلك الوقت، في حين أن مستوى ت٣ لا يزال متدنياً. و يعتقد أن السبب في ذلك، هو انخفاض تحويل ت٤ إلى ت٣ في القصور الدرقي، مما يوحي بأن ت٤ له نشاط بيولوجي. و يستمر إعطاء ت٤، حوالي ١٠٠ ميكروغم يومياً في الوريد (تعادل ٢٠٠ ميكروغم بالفم تقريباً)، حتى يستطيع المريض أن يتناول الجرعة التعويضية عن طريق الفم.

دعم التنفس Respiratory support : إن نقص الاكسجين وزيادة الكربمية hypercapnia ظواهر بارزة في سبات الوذمة المخاطية، ويحدث ذلك بسبب انخفاض استجابة التنفس إلى هاتين الحالتين، و بسبب ضعف العضلات الوربية intercostal، واحتمال وجود اعتلال عصبي في العصب الحجابي phrenic nerve. ويجب مراقبة غازات الدم الشرياني، وتنبيب intubation المريض وإبقاؤه على جهاز التنفس إذا دعت الضرورة إلى ذلك.

الأمراض المحرضة Precipitating illnesses : يجب البحث عن الأمراض المحرضة الممكنة، خصوصاً الانتانات، ومعالجتها وفق ذلك. ويجب أن تؤخذ بعين الاعتبار، الحاجة إلى الأدوية الاضافية (خصوصاً تلك المذكورة سالفاً) والديجوكسين، وجرعاتها الضرورية.

التبريد (قلة الحرارة) Hypothermia : يجب معالجته بتدفئة المريض باستعمال البطانيات وليس بمصدر حراري فعال. ومن المهم توافر ميزان حرارة يقيس الدرجات الدنيا لاكتشاف قلة الحرارة.

إعطاء السوائل في الوريد Intravenous fluid administration : يجب إعطاء السوائل الوريدية بحذر، خصوصاً إذا كان هناك انخفاض في الحرارة أو نقص في الاوزمولالتي في المصل. ومرضى القصور الدرقي الشديد مُهيَّؤون لحدوث التسمم المائي إذا أعطوا محاليل قليلة التوتر hypotonic ، لأن تصفية الماء الصافي منخفضة عندهم.

المهام الكظرية Adrenal function : تعطى بشكل تقليدي ٢٠٠ إلى ٣٠٠ مغم هيدروكورتيزون بجرعات مجزأة زرقاً parentrally ، في معالجة سبات الوذمة المخاطية. (وقد تمت مناقشة القاعدة النظرية لذلك مسبقاً). وحتى إذا لم يكن هذا العلاج ضرورياً ، فهو مع ذلك خال من المخاطر، وربما أنقذ الحياة إذا كان هناك قصور كظري ضمني.

فقر الدم Anemia : إن فقر الدم فسيولوجي في القصور الدرقي الشديد. و يستدعى نقل الدم في الحالات الحادة فقط ، إذا كان فقر الدم كبيراً ، مثلا عندما يكون تركيز الهيموجلوبين أقل من ٩ غم / دل.

قصور سكر دموي Hypoglycemia : يوجد نقص السكر الدموي أحياناً عند المصابين بالوذمة المخاطية. ويجب تقصي ذلك ومعالجته بجلوكوز وريدي إذا دعت الضرورة.

بهذا الأسلوب القوي ، يجب ألا يموت مريض من القصور الدرقي ذاته ، مما يجعل تكهنهم their prognosis معتمداً على الأمراض الضمنية المحرضة.

الجراحة على المرضى القاصرين درقياً
SURGERY ON HYPOTHYROID PATIENTS

من الممكن أن يحتاج مرضى القصور الدرقي إلى جراحة طارئة. وقد يتحمل هؤلاء المرضى الجراحة جيداً ، خصوصاً إذا أعير الانتباه إلى زيادة حساسيتهم إلى المبنجات والمخدرات. ولأن تصفية هذه العوامل منخفضة ، يجب استعمال أدنى جرعة ممكنة ، للحصول على التأثير الدوائي. إضافة إلى ذلك ، وكما نوقش في سبات الوذمة المخاطية ، يجب مراقبة توازن السوائل بدقة لأن تصفية الماء الصافي متدنية. و يوصى أيضاً باعطاء هيدروكورتيزون من منشأ خارجي في الفترة حول العملية ، لوجود احتمال انخفاض في احتياطي الغدة الكظرية. وإنني اعتقد أن هؤلاء المرضى لا يحتاجون إلى معالجة بجرعات

كبيرة من التيروكسين في الوريد، كما هو الحال في سبات الوذمة المخاطية، بل يبدأ تعويض هورمون الدرقية بجرعة تتناسب مع سنهم، وحالتهم الوعائية القلبية، كأنهم لم يتعرضوا للجراحة. ويجب التأكيد على أنه لا يوجد دليل قاطع يدعم هذه الطريقة، ومن الممكن وجود اختلاف في الرأي بين اختصاصيي الغدد الصماء بخصوص المعالجة الصحيحة.

ملخص SUMMARY

من الممكن أن تكون الظواهر السريرية للقصور الدرقي مستترة أو واضحة. وكل من لديه تاريخ اضطراب درقي عائلي، ودراق، أو سبق أن عولج من مشكلة درقية أو نخامية، معرض لخطر حدوث القصور الدرقي. و يشخص القصور الدرقي عادة بسهولة، باثبات مستويات منخفضة من هورمون الدرقية مع زيادة في مستوى الموجهة الدرقية في المصل (قصور الدرقية الأولي)، أو مستويات منخفضة من هورمون الدرقية مع انخفاض في مستوى الموجهة الدرقية (قصور الدرقية الثانوي أو الثلثي). ومن الممكن أن تكون جميع الأعضاء في الأجهزة المختلفة متأثرة بالفعل، في القصور الدرقي الشديد. وتختلف المعالجة بهورمون الدرقية اعتماداً على شدّة القصور الدرقي، ووجود تصلّب الشريان التاجي.



المراجع

REFERENCES

1. Amino, N., et al.: Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases, Clin. Endocrinol. 5:115, 1976.
2. Anderson, M.S., et al.: Synthetic thyrotropin-releasing hormone: a potent stimulator of thyrotropin secretion in man, N. Engl. J. Med. 285:1279, 1971.
3. Becker, D.V.: Current status of radioactive iodine treatment of hyperthyroidism, Thyroid Today 2(7):1, 1979.
4. Bigos, S.T., et al.: Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. J. Clin. Endocrinol. Metab. 46:317, 1978.
5. Bordier, P., et al.: Bone changes in adult patients with abnormal thyroid function, Proc. R. Soc. Med. (London) 60:1132, 1967.
6. Braverman, L.E., and Ingbar, S.H.: Changes in thyroidal function during adaptation to large dose of iodide, J. Clin. Invest. 42:1216, 1963.
7. Braverman, L.E., Ingbar, S.H., and Sterling, K.: Conversion of thyroxine (T_4) to triodothyronine (T_3) in athyreotic human subjects, J. Clin. Invest. 49:855, 1970.
8. Braverman, L.E., Woeber, K.A., and Ingbar, S.H.: Induction of myxedema by iodide in patients euthyroid after radioiodine or surgical treatment of diffuse toxic goiter, N. Engl. J. Med. 281:816, 1969.
9. Braverman, L.E., et al.: Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease, J. Clin. Endocrinol. Metab. 32:515, 1971.
10. Buccino, R.A., et al.: Influence of the thyroid state on the intrinsic contractile properties and energy stores of the myocardium, J. Clin. Invest. 46:1669, 1967.
11. Cavalieri, R.R., and Rapoport, B.: Impaired peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine, Ann. Rev. Med. 28:57, 1977.
12. Chopra, I.J., et al.: Misleading low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses, Ann. Intern. Med. 90:905, 1979.
13. Clark, O.H., et al.: Thyroid research, New York, 1976, American Elsevier Publishing Co., Inc., pp. 477-480.
14. DeGroot, L.J.: Thyroid and the heart, Mayo Clin. Proc. 47:864, 1972.
15. Distiller, L.A., and Sagel, J.: Assessment of pituitary gonadotropin reserve using luteinizing hormone-releasing hormone (LRH) in states of altered thyroid function, J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:512, 1975.
16. dos Remedios, L.V., et al.: Detecting unsuspected thyroid dysfunction by the free thyroxine index, Arch. Intern. Med. 140:1045, 1980.
17. Editorial: Thyroiditis, autoimmunity and coronary risk factors, Lancet 2:173, 1977.
18. Edson, J.R., Fecher, D.R., and Doe, R.P.: Low platelet adhesiveness and other hemostatic abnormalities in hypothyroidism, Ann. Intern. Med. 82:342, 1975.
19. Emerson, C.H., et al.: Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations during iodide treatment of hyperthyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:33, 1975.
20. Gollnick, D.A., and Greenfield, M.A.: The *in vivo* measurement of the total iodine content of the thyroid gland by x-ray fluorescence, Radiology 126:197, 1978.
21. Gray, R.S., et al.: Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes, J. Clin. Endocrinol. Metab. 50:1034, 1980.
22. Green, M., and Wilson, G.M.: Thyrotoxicosis treated by surgery or iodine 131: with special reference to development of hypothyroidism, Br. Med. J. 1:1005, 1964.
23. Gull, W.W.: On a cretinoid state supervening in adult life in women, Trans. Clin. Soc. Lon. 7:180, 1874.
24. Heinonen, O.P., et al.: Symptomless autoimmune thyroiditis in coronary heart disease, Lancet 1:785, 1974.
25. Holvey, D.N., et al.: Treatment of myxedema coma with intravenous thyroxine, Arch. Intern. Med. 113:89, 1964.
26. Honbo, K.S., Van Herle, A.J., and Kellett, K.A.: Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism, Am. J. Med. 64:782, 1978.
27. Ingbar, S.H.: Autoregulation of the thyroid response to iodide excess and depletion, Mayo Clin. Proc. 47:814, 1972.
28. Keating, F.R., et al.: Treatment of heart disease associated with myxedema, Prog. Cardiovasc. Dis. 3:364, 1961.
29. Khangure, M.S., et al.: A long-term follow-up of patients with autoimmune thyroid disease, Clin. Endocrinol. 6:41, 1977.
30. Kidd, A., et al.: Immunologic aspects of Graves' and Hashimoto's diseases, Metabolism 29:80, 1980.
31. Krassas, G., et al.: Thyroid function and antibody studies in pernicious anaemia, Clin. Endocrinol. 6:145, 1977.
32. Krenning, E.P., et al.: Replacement therapy with L-thyroxine, Neth. J. Med. 24:1, 1981.
33. Kritchevsky, D.: Influence of thyroid hormones and related compounds on cholesterol biosynthesis and degradation, Metabolism 9:984, 1960.
34. Kutty, M.K., Bryant, D.G., and Farid, N.R.: Serum lipids in hypothyroidism: a re-evaluation, J. Clin. Endocrinol. Metab. 46:55, 1978.

35. Larsen, P.R.: Triiodothyronine: review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man, Metabolism 21:1073, 1972.
36. Larsen, P.R.: Serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin during hyperthyroid, hypothyroid and recovery phases of subacute non-suppurative thyroiditis, Metabolism 23:467, 1974.
37. Lawrence, A.M., Wilber, J.F., and Hagen, T.C.: The pituitary and primary hypothyroidism, Arch. Intern. Med. 132:327, 1973.
38. Lessof, M.H., et al.: Effect of thyroid failure on the pituitary-adrenal axis, Lancet 1:642, 1969.
39. Levey, G.S.: Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart, Am. J. Med. 50:415, 1971.
40. Lundstrom, B., et al.: Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism related to some morphological and immunological features, Acta Chir. Scand. 143:215, 1977.
41. McBrien, D.J., and Hindle, W.: Myxedema and heart failure, Lancet 1:1066, 1963.
42. Michie, W., Pegg, C.A.S., and Bewsher, P.D.: Prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis, Br. Med. J. 1:13, 1972.
43. Nicoloff, J.T.: Myxedema coma, Pharmacol. Ther. 1:161, 1976.
44. Nikkila, E.A., and Kekki, M.: Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease, J. Clin. Invest. 51:2103, 1972.
45. Nofal, M.M., Beierwaltes, W.H., and Patno, M.E.: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide ^{131}I JAMA 197:605, 1966.
46. Noguchi, S., Murakami, N., and Noguchi, A.: Surgical treatment for Graves' disease: a long term follow-up of 325 patients, Br. J. Surg. 68:105, 1981.
47. Onishi, T., et al.: Primary hypothyroidism and galactorrhea, Am. J. Med. 63:373, 1977.
48. Popovic, W.J., Brown, J.E., and Adamson, J.W.: The influence of thyroid hormones on in vitro erythropoiesis, J. Clin. Invest. 60:907, 1977.
49. Rapoport, B., Caplan, R., and DeGroot, L.J.: Low-dose sodium iodide ^{131}I therapy in Graves' disease, JAMA 224:1610, 1973.
50. Rapoport, B., and DeGroot, L.J.: Current concepts of thyroid physiology, Semin. Nucl. Med. 1:265, 1971.
51. Rapoport, B., et al.: Suppression of serum thyrotropin (TSH) by L-Dopa in chronic hypothyroidism: interrelationships in the regulation of TSH and prolactin secretion, J. Clin. Endocrinol. Metab. 36:256, 1973.
52. Refetoff, S.: Resistance to thyroid hormone, Thyroid Today 3:1, 1980.
53. Scottolini, A.G., et al.: Serum high-density lipoprotein cholesterol concentrations in hypo- and hyperthyroidism, Clin. Chem. 26:584, 1980.
54. Sharma, V.K., and Banerjee, S.P.: α-Adrenergic receptor in rat heart, J. Biol. Chem. 253:5277, 1978.
55. Shopsin, B., et al.: Iodine and lithium-induced hypothyroidism, Am. J. Med. 55:695, 1973.
56. Simone, J.V., Abildgaard, C.F., and Schulman, I.: Blood coagulation in thyroid dysfunction, N. Engl. J. Med. 273:1057, 1965.
57. Skowsky, W.R., and Kikuchi, T.A.: The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema, Am. J. Med. 64:613, 1978.
58. Steinberg, A.D.: Myxedema and coronary artery disease: a comparative autopsy study, Ann. Intern. Med. 68:338, 1968.
59. Stock, J.M., Surks, M.I., and Oppenheimer, J.H.: Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism: a re-evaluation, N. Engl. J. Med. 290:529, 1974.
60. Surks, M.I., Schadlow, A.R., and Stock, J.M.: Determination of iodothyronine absorption and conversion of L-thyroxine (T_4) to L-triiodothyronine (T_3) using turnover rate techniques, J. Clin. Invest. 52:805, 1973.
61. Symons, C.: Thyroid heart disease, Br. Heart J. 41:257, 1979.
62. Thjodleifsson, B., et al.: Outcome of subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis in Iceland and Northeast Scotland, Clin. Endocrinol. 7:367, 1977.
63. Tsai, J.S., and Chen, A.: Effect of L-triiodothyronine on (-)^{3}H-dihydroalprenolol binding and cyclic AMP response to (-)adrenaline in cultured heart cells, Nature 275:138, 1978.
64. Tudhope, G.D., and Wilson, G.M.: Deficiency of vitamin B_{12} in hypothyroidism, Lancet 1:703, 1962.
65. Tweedle, D., et al.: Hypothyroidism following partial thyroidectomy for thyrotoxicosis and its relationship to thyroid remnant size, Br. J. Surg. 64:445, 1977.
66. Utiger, R.D.: Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: benefit or harm? Am. J. Med. 69:807, 1980.
67. Vagenakis, A.G., et al.: Hyperresponse to thyrotropin-releasing hormone accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentrations, J. Clin. Invest. 54:913, 1974.
68. Vagenakis, A.G., et al.: Recovery of pituitary thyrotropic function after withdrawal of prolonged thyroid-suppression therapy, N. Engl. J. Med. 293:681, 1976.
69. Van Welsum, M., et al.: Hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease: a search for an explanation, Br. Med. J. 4:755, 1974.
70. Van Wyck, J.J., and Grumbach, M.M.: Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback, J. Pediatr. 57:416, 1960.
71. Volpe, R.: The role of autoimmunity in hypoendocrine and hyperendocrine function (with special emphasis on autoimmune thyroid disease), Ann. Intern. Med. 87:86, 1977.
72. Wolff, J.: Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide, Am. J. Med. 47:101, 1969.
73. Wolff, J., and Chaikoff, I.L.: Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function, J. Biol. Chem. 174:555, 1948.

74. Wood, L.C., and Ingbar, S.H.: Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents, J. Clin. Invest. 64:1429, 1979.
75. Yamamoto, T., and Sakamoto, H.: Spontaneous remission from primary hypothyroidism, Ann. Intern. Med. 88:808, 1978.
76. Yoshida, H., et al.: Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases, J. Clin. Endocrinol. Metab. 46:859, 1978.
77. Zwillich, C.W., et al.: Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism, N. Engl. J. Med. 292:662, 1975.



الباب السابع

الفرط الدريقي

HYPERPARATHYROIDISM

الفَــرط الدُّريقــيّ

HYPERPARATHYROIDISM

أجرى فيليكس ماندل Felix Mandl [٢٧٨] عام ١٩٢٥ في فيينا، أول استئصال دريقي ناجح لمعالجة فرط دريقي أولي. وكان لدى مريضه، وهو قاطع تذاكر في حافلة عامة، التهاب العظم الليفي المتكيس Osteitis fibrosa cystica، وألم شديد في العظم، وترسبات كلسية في البول. وقد أُجري استئصال دريقي بعد أن فشلت المعالجات بزيت السمك، والكهرباء، وحمامات الطين، وزرع الدريقية في مساعدته [١٨١]. وتحسن المريض بصورة مفاجئة بعد الاستئصال الدريقي. ورغم ذلك، استسلم للموت بعد سبع سنوات، بسبب فرط دريقي راجع أو هبوط في الكلى، ولم يوجد أثر لورم في أثناء الجراحة الثانية أو عند التشريح المرضي. وقبل هذه الجراحة الناجحة للفرط الدريقي، كان يعتقد أن التهاب العظم الليفي المتكيس شذوذ عظمي أولي، وعدت أي تغيرات في الغدد الدريقية ثانوية للمرض العظمي.

وفي عام ١٩٢٦، أجرى باحثون في مستشفى ماساتشوستس العام، غافلين عن نجاح ماندل، أول استكشاف دريقي في الولايات المتحدة لمصاب بفرط دريقي أولي (ف د ١) primary hyperparathyroidism (1 HP). وللأسف احتاج المريض، كابتن شارل مارتيل، خلال ستة أعوام الى ست عمليات، بما فيها استئصال الدرقية الكامل قبل ازالة الورم الدريقي المراوغ من موقعه المنتبذ خلف القص [٦]. وكان التهاب العظم الليفي المتكيس موجوداً عند جميع المرضى الذين شخص لديهم فرط دريقي أولي (ف د ١) بين عامي ١٩٢٥ و ١٩٣٢، الذي كان يعد مرضاً نادراً جداً. ولاحظ ألبرايت، وأوب، و بور Albright, Aub, and Bauer [٧]، عام ١٩٣٤ أن لدى ٨٠٪ من مرضى التهاب العظم المتكيس تاريخاً مرضياً لحصاة كلوية أو كلاس كلوي nephrocalcinosis. وتساءلوا عما اذا كان بالامكان حدوث حصاة كلوية عند الأشخاص المصابين بفرط دريقي دون التهاب العظم الليفي المتكيس. لذلك فحصوا مرضى عيادة حصاة الكلى ووجدوا أول مصاب بفرط دريقي أولي وحصاة كلوية دون التهاب العظم الليفي المتكيس. ولمدة ثلاثين سنة تالية، عد وجود حصاة كلوية أكبر دليل شائع لتشخيص الفرط الدريقي الأولي الضمني [١١١]. وفي عام ١٩٤٧ وصف روجرز

Rogers وزمـلاؤه [٣٦١] تـرافـق فـرط الـدريـقـيـة الأولي مع مرض القرحة الهضمية، وفي عام ١٩٥٧ كـان كـوب Cope وزمـلاؤه [١١٤] أول مـن ذكـروا تـرافـق فـرط الدريقية الأولي مع الـتـهاب البنكرياس. وبعد ذلك بقليل في عام ١٩٥٨، ذكر كوب وزملاؤه [١١٥] أنه بالرغم مـن وجـود ورم دريـقـي مـنـفـرد لـدى معظم المصابين بفرط دريقي أولي، فان لدى بعضهم تـنسجاً أولياً في الخلايا الرئيسة primary chief cell hyperplasia الذي يشمل جميع الغدد الدرقية.

وكان فرط الدريقية لا يزال يُعدُّ مرضاً نادراً نسبياً حتى منتصف الستّينيّات، الا أن ديـنـت Dent أوحـى بأن الفرط الدريقي شائع أكثر مما هو متوقع لأن ٢٠٪ من الحالات التي شخصها تم اكتشافها بالمصادفة السارة؛ بوجود ارتفاع في الكالسيوم المصلي عند قياسه. وبـقـدوم المـحلل التلقائي autoanalyzer، والتقصي الروتيني لمستويات الكالسيوم المصلية في الـسـتـيـنـيّـات، أصبـح فـرط الـدريقية حالة يشيع تشخيصها كثيراً [١٨١،١٩٢]. وعادة ما يصاحب فرط الدريقية الآن، تغيرات مخبرية أقل اثارة، وأورام دريقية أصغر، ولكن النسبة بين الأورام أحادية الغدة ومتعددة الغدد الدريقية لا تزال كما هي [٤٢٧].

ومـن المعـروف الآن أن الـفـرط الـدريـقي أكثر سبب لفرط الكلس الدموي لدى أشـخـاص غير مختـاريـن وخـارج المـشـافي، وهو ثاني أكثر سبب لفرط الكلس في الدم بعد الخبـاثـة، عـنـد الأشخاص داخل المشافي [٨٧،١٠٣]. وهو نادر عند الأطفال، شائع أكثر عند الـسـيـدات، وبـدرجـة أكـبـر عـند السيدات في سن اليأس أو بعده [١٩٢،٣٠٦]. ويحدث فرط الـدريـقـيـة الأولي عند حوالي شخص واحد من كل ١٠٠٠، وبدرجة كبيرة تصل الى سيدة واحدة من كل ٥٠٠ بعد سن الأربعين [١٩٢].

السبب المرضي ETIOLOGY

ان بـعـض حـالات فـرط الـدريـقـية الأولي وراثية، مثل الحالات التي تحدث عند المـرضى المـصـابين بـفـرط الـدريقية العائلي، والمرضى المصابين بأورام الغدد الصماء المتعددة (أص م)، نـــوع ١ ونـــوع ٢ endocrine neoplasia MEN, type 1 and type 2 multiple. وعـادة، تـكـون جـمـيـع الغدد الدريقية، شاذة لدى هؤلاء المرضى (تنسج خلوي أولي primary hyperplasia)، كـمـا أن خـطـورة حـدوث مـرض مـتـبـق أو راجـع مرتفعة عـنـدهـم [١٠١،٤٤٨]. ويـبدو أن فرط الدريقية الوليدي ينتقل عن طريق الجينات أيضاً، لأن

كلا أبوي بعض هؤلاء الأطفال، مُصابٌ بقصور الكلس البولي وفرط الكلس الدموي الوراثي[٢٨٥]. كما يمكن لفرط الدريقية أن يتسبب عن التعرض لجرعة اشعاع علاجية متدنية أيضاً[٤٢٦،٣٣٩]. إلا أن سبب فرط الدريقية الأولي لدى معظم المرضى (أكثر من ٩٠٪) لا يزال مجهولا. و يوجد لدى ٨٥٪ من مرضى فرط الدريقية الأولي غدوم دريقي حميد ومنفرد، و يوجد لدى ١٢٪ منهم تنسج خلوي في الغدد الدريقية، و يوجد لدى الباقين (٣٪) غدومات دريقية متعددة. و بالفعل يكون لدى بعض المرضى الأخيرين، تنسج خلوي دريقي أولي مع اختلاف كبير في حجم الغدد الدريقية.

وهناك دلائل توحي بأن فرط الدريقية الأولي يمكن أن يتسبب عن تنبيه مزمن ومتزايد للغدد الدريقية، فمدخول غذاء غني بالفوسفات، فقير بالكالسيوم، يسبب، بعد مدة طويلة، فرطاً دريقياً عند الحيوانات[٢٤٥]. وكذلك، يحدث اعطاء مدر البول فيروسيمايد (لازيكس lasix)، بشكل مزمن، زيادة في تفريغ الكلس، وتوازناً كلسياً سلبياً، وتنسجاً خلوياً في الغدد الدريقية[٤٣٤]. وحقاً، يبدو أن خلايا الغدومات الدريقية، وتنسج الخلايا الدريقي أيضاً، لها أصل خلوي متعدد[١٩٥]. و يشيع فرط الدريقية بدرجة أكبر عند السيدات بعد الاياس أيضاً، في الوقت الذي تزيد فيه التغيرات الاستقلابية والتخلخل العظمي osteoporosis [٣٠٦]. وأخيراً، يحدث نشاط دريقي تلقائي، لا يميز عن فرط الدريقية الأولي، عند عدد من مرضى فرط الدريقية الثانوي، حتى عندما يصحح المنبه المسؤول عن فرط الدريقية الثانوي مثل تصحيح الهبوط الكلوي[١٢٢]. ومن الممكن أن يكون فرط الدريقية شائعاً بدرجة أكبر في المناطق المعتدلة (المناطق التي يقل فيها التعرض للشمس مما يسبب عوز فيتامين د)، و بدرجة أقل بالقرب من خط الاستواء (مناطق التعرض الكبير لأشعة الشمس). ويحدث فرط الدريقية الأولي أحياناً مع الحالات الأخرى التي تسبب فرط الكلس الدموي، مثل السمية الدرقية، والغرناوية sarcoidosis، ومرض باجيت Paget's disease، ومتلازمة الحليب القلوي milk-alkali syndrome، والسرطان. وهكذا يجب دائماً، الانتباه الى وجود أكثر من عامل واحد كسبب لفرط الكلس الدموي[٣٤٣]. ولا يعرف اذا ما كان حدوث هذه الحالات المتزامن، نتيجة الصدفة (فرط الدريقية الأولي شائع كثيراً) أو أن حالة فرط الكلس الدموي تهيىء لحدوث الحالات الأخرى.

ان لدى معظم مرضى فرط الدريقية الأولي، غدة دريقية شاذة واحدة، ما عدا مرضى فرط الدريقية العائلي، أو أورام الغدد الصماء المتعددة، نوع ١، (أص م ١ MEN 1 أو متلازمة فيرمر Wermer's syndrome)، أو الأورام الصماء المتعددة، نوع ٢، (أص م ٢ MEN 2 أو متلازمة سيبيل Sipple's syndrome)[١٧،١٠١]. و يعتقد أن هذه المتلازمات تنتج عن عملية، تحددها الجينات، وتشمل خلية جذرية مشتركة تنشأ من العرف العصبي[٣٣٢]. ومن حسن الحظ أن معظم مرضى فرط الدريقية الأولي، بما فيها تلك التي تحدث عند المرضى الذين تعرضوا للأشعة، فراديون sporadic في طبيعتهم، وأن ازالة الغدوم المنفرد يشفي معظم المرضى. ومن النادر أن تحدث رجعة فرط الدريقية لدى المصابين دون استعداد عائلي[١٠١].

استتباب الكالسيوم CALCIUM HOMEOSTASIS

يعمل هورمون الدريقية، وفيتامين د ومشتقاته، والكالسيتونين، وهورمونات أخرى متناسقين، ليبقى مستوى الكلس المصلي عادياً. و يتم افراز الهورمون الدريقي وأجزائه من الغدد الدريقية استجابة الى انخفاض مستوى الكلس المؤين في المصل. ومهام هورمون الدريقية الأولية هي:

١. رفع مستوى الكلس في المصل.
٢. زيادة الفوسفات في البول وما يتبعه من نقصان مستوى الفوسفات في المصل.
٣. زيادة نشاط ناقضة العظم osteoclast و بانية العظم osteoblast، و بالتالي اعادة بناء العظم.
٤. زيادة تفريغ البيكربونات في الكلية (مسبباً حماضاً نبيبياً كلو ياً طفيفاً mild renal tubular acidosis مع فرط الكلور الدموي hyperchloremia).
٥. زيادة امتصاص الكلس من الجهاز الهضمي بتعزيز صنع فيتامين د.
٦. زيادة نسبة تحو يل ٢٥ هيدروكسي فيتامين د ٣ الى ١، ٢٥ هيدروكسي فيتامين د ٣ في الكلية.

والأعضاء الرئيسية التي يستهدفها هورمون الدريقية هي: الكليتان، والجهاز الهيكلي، و بدرجة أقل الأمعاء. ويحتوي هورمون الدريقية المتعدد الببتيدات على ٨٤ حمضاً

أميـنـيـاً . وحـالما يتم افرازه من الغدد الدريقية ، ينتكص هورمون الدريقية مباشرة الى جزء طرفي أميـنـي (أ) amino (A) ، وجزء طرفي كاربوكسيلي (ك) carboxyl (C) . والجزء الطرفي أ هو الفعال بيولوجياً وتتم تصفيته من الدورة الدموية بسرعة ، في حين أن الجزء الطرفي ك خامل بيولوجياً و يبقى في الدورة الدموية لمدة أطول ، خصوصاً عند مرضى الهبوط الكلوي [١٦، ٧٢، ١٨٢] .

يـرتبـط هـورمون الدريقية الى مستقبلات في الأنسجة المستهدفة (الكلية ، والعظم ، والأمعاء) ، حيث يحفز انتاج أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP . وهكذا عندما ينقص مستوى الكلس في المصل ، تفرز الغدد الدريقية كمية أكبر من الهورمون الدريقي؛ و بالنتيجة ترتفع مستويات الهورمون الدريقي والكلس . وعندما ترتفع مستويات الكلس في المصل بشكل حاد ، تفرز الخلايا جنب الجريبية parafollicular cells كالسيتونين أكثر، فترتفع مستوياته في المصل ، محدثة انخفاضاً في مستوى الكلس المصلي . والزيادة في مستوى هورمون الدريقية في المصل عند مريض بقصور الكلس الدموي ، هي لذلك استجابة فسيولوجية عادية ، في حين أن الزيادة المتزامنة لكل من الهورمون الدريقي والكلس ، توحي بشدة ، بتشخيص فرط دريقي . وتزداد مستويات هورمون الدريقية بتقدم العمر، بسبب أولي هو ضعف النشاط الكلوي [٢٨٢] .

و يتم امتصاص فيتامين د ، وهو عامل مهم آخر في استتباب الكالسيوم ، من خلال الجلد والجهاز الهضمي ، و يتحول في الكبد الى ٢٥ ــ هيدروكسي كولي كالسيفيرول ، ثم يحول أنزيم ١ ألفا هيدروكسيليز الكلوي ٢٥ ــ هيدروكسي كولي كالسيفيرول الى ١، ٢٥ ــ هيدروكسي كولي كالسيفيرول [١٦٦] . والشكل الأخير من فيتامين د هو أكثر الأشكال فعالية . و يزيد فيتامين د اعادة امتصاص الكالسيوم من الجهاز الهضمي ، و يشجع حفظ الفوسفات في الجسم ، و يساعد في تنظيم معدنة العظم . و يرفع فيتامين د مستويات الكالسيوم والفوسفات في المصل ، ويحفز معدنة العظم . وتقدر الحياة البيولوجية النصفية لفيتامين د عند الانسان بحوالي ثلاثة أشهر [٢٧١، ٣٩٥، ٤٤٣] .

وهناك علاقة معقدة بين الهورمون الدريقي والكالسيوم والفوسفات وفيتامين د . فمثلا ، تحفز مستويات الفوسفات المنخفضة ومستويات الهورمون الدريقي المرتفعة ، تحويل ٢٥ ــ هيدروكسي كولي كالسيفيرول الى ١، ٢٥ ــ هيدروكسي كولي كالسيفيرول ، بينما

تحبط مستويات الفوسفات المرتفعة هذا التحويل [١٧٦،٤١٧] .

و يتفاعل الكالسيتونين، وهو هورمون تفرزه الخلايا جنب الجريبية parafollicular cells في الغدة الدرقية، مع الهورمون الدريقي وفيتامين د. والكالسيتونين هورمون مضاد لفرط الكلس الدموي [٢٧٣] . فهو يمنع ارتشاف العظم، فيعاكس بذلك عمل الهورمون الدريقي، الا أنه يشابهه في حفزه لتفريغ الفوسفات بواسطة الكلوتين [١٦٩] . ومع ذلك لا يسبب فرط الكلس الدموي زيادة في مستويات الكالسيتونين المصلية عند مرضى فرط الدريقية الأولي. وافراز الكالسيتونين أقل عند السيدات منه عند الرجال، وعند السود منه عند البيض، و يتناقص بتقدم العمر، وهو أقل عند الاناث المصابات بتخلخل العظم osteoporosis منه عند مثيلات لهن في العمر [٢٨٩] .

و يشترك التيروكسين، وهورمون النمو، والكورتيكوستيرو يدات الكظرية، والأستروجينات في تنظيم الاستتباب المعدني واعادة بناء العظم [٢٥٤] . وتغير الافرازات الشاذة من الغدد الصماء هذه، استتباب الكالسيوم، وتسبب أحياناً فرط كلس دموي.

الظواهر السريرية لفرط الدريقية وفرط الكلس الدموي الناشيء عنه
CLINICAL MANIFESTATIONS OF HYPERPARATHYROIDISM AND RESULTING HYPERCALCEMIA

ان لدى معظم المرضى في أمريكا الشمالية وأوروبا المصابين بفرط الدريقية الأولي، في هذه الأيام، أعراضاً بسيطة (وهي عادة وسن وتعب زائد)، الا أن هنالك قلة دون أعراض تماماً. و يكتشف العديد من المرضى عندما يجرى لهم فحص روتيني لمستوى الكالسيوم في الدم، فيوجد عندهم مستوى مرتفع من الكلس. و بالرغم من أن بعض هؤلاء المرضى دون أعراض وأن لدى البعض الآخر فرط كلس دموي طفيفاً (كالسيوم مصلي أقل من ١١ مغم/ ١٠٠ مل) يصف العديدون عند استجوابهم بدقة، أعراضاً أو حالات مرافقة ربما لها علاقة بفرط الدريقية [١٩٢] . و يشعر بعض المرضى أيضاً الذين يعدون أنفسهم دون أعراض، بأنهم أحسن حالا بعد العملية الجراحية على الغدد الدريقية [١٠٣،٢٧٠] . ولا يزال هناك قلة ممن يشكون من «حصاة كلوية، وآلام عظمية، وتأوهات بطنية، وآهات نفسية،

الجدول ٧ ـ ١
ظواهر فرط الدريقية السريرية

الجهاز	الأعراض
عمومية	نقصان الوزن، فقدان الشهية
الكلوي	مغص، بيلة نزفية، وجع الظهر، بوال كبير، بوال ليلي
العضلي الهيكلي	ألم عظمي، ألم مفصلي، كلاس غضروفي، التهاب المفاصل، نقرس، نقرس كاذب، ضعف عضلي داني
الهضمي	عسر الهضم، قرحة هضمية، امساك، غثيان، قيء، التهاب البنكرياس
العصبي	فقدان ذاكرة حديث، فقدان الطاقة أو الحماس، وسن، ضعف عام، صداع، أرق، عصاب neurosis، ذهان psychosis
القلبي الوعائي	فرط ضغط الدم، احصار القلب heart block
الجلد	حكة، أظافر هشة
متفرقة	اعتلال قرني شريطي band keratopathy

وارهاصات مضنية (renal stones, painful bones, abdominalgroans, psychic moans and fatigue overtones)[48، 298، 370] .

والظواهر السريرية لفرط الدريقية معددة في الجدول ٧ ــ ١ . وتشمل الأعراض اضطرابات كلوية، وعضلية هيكلية، وهضمية، وعصبية، ووعائية قلبية وغير ذلك؛ وتتراوح شدتها من الطفيف الى الشديد. وعموماً تزداد الأعراض الجسمانية شدة كلما ارتفع مستوى الكلس المصلي عند مرضى فرط الدريقية. وهكذا يكون لدى المرضى الذين عندهم مستويات أعلى من الكالسيوم والهورمون الدريقي، وسن، وفقدان شهية (قهم)، ونقصان وزن، وفراغ inanition، وضعف، وتعب أكثر. وعندما يزداد مستوى الكلس المصلي فوق ١٤٫٥ مغم/١٠٠ مل يدخل العديد من المرضى الى المستشفى في حالة ذهول أو في غيبوبة. وكثيراً ما يوجد لدى مثل هؤلاء المرضى تاريخ فقدان وزن حديث، كما يحتمل أن يكثر لديهم وجود ارتشاف تحت السمحاق subperiosteal resorption، والتهاب عظمي ليفي متكيس cystica osteitis fibrosa، والتهاب البنكرياس، واعتلال قرني شريطي band keratopathy، وورم دريقي مجسوس[256] . ولا يعرف اذا كانت الظواهر السريرية مرتبطة بفرط الكلس

الدموي فقط، أو بمستوى الهورمون الدريقي فقط، أو بهما معاً، لأن الاثنين يرتفعان معاً عادة.

الحالات المترافقة مع فرط الدريقية ومضاعفاتها

ASSOCIATED CONDITIONS AND COMPLICATIONS OF HYPERPARATHYROIDISM

تترافق الحالات الآتية مع فرط الدريقية الأولي. ويمكن أن تكون ظواهر هذه الحالات ومضاعفاتها طفيفة أو شديدة.

١. أمراض كلوية (تحص كلوي nephrolithiasis، كلاس كلوي nephrocalcinosis)

٢. فرط ضغط الدم

٣. النقرس، النقرس الكاذب، فرط اليوريسيميا hyperuricemia، كلاس غضروفي chondrocalcinocis

٤. مرض القرحة الهضمية peptic ulcer disease

٥. التهاب البنكرياس

٦. أص م MEN، نوع ١ (متلازمة فيرمر Wermer's syndrome)

أ) تنسج خلوي أو أورام متعددة في الغدد الدريقية

ب) أورام البنكرياس (أورام الانسولين insulinoma، أورام الجسترين gastrinoma)

جـ) أورام نخامية

د) أورام متفرقة

١. أورام سرطانوية carcinoid وغدومات قصبية bronchial adenomas

٢. أورام دهنية (شحمية lipoma) متعددة

٣. أورام المبايض

٤. سرطان درقي متمايز

٥. ملانوما melanoma

٧. أص م MEN، نوع ٢ (متلازمة سيبيل Sipple's)

أ) نوع ٢ أ

١ . سرطان درقي لبي وتنسج خلايا (ك)
medullary thyroid cancer and c-cell hyperplasia
٢ . تنسج خلوي أو غدومات دريقية
٣ . ورم القواتم (حوالي ٧٥٪ على الجانبين) pheochromocytoma
ب) نوع ٢ ب
١ . سرطان درقي لبي
٢ . أورام القواتم
٣ . أورام العقد العصبية ganglioneuromatosis
٤ . أورام عصبية في الغشاء المخاطي mucosal neuromas
٥ . مظهر يشبه مارفان marfanoid habitus مع صدر منبعج pectus excavatum

٨ . اضطرابات أخرى
أ) غرناوية sarcoidosis
ب) التهاب الفقار الرثياني ankylosing spondylitis
جـ) داء السكري
د) ورم نقوي myeloma
هـ) فرط الدرقية

أمراض الكلى Renal diseases

كانت الحصاة الكلوية والمغص الكلوي يحدثان، حتى وقت حديث، لدى ما يزيد على ٥٠٪ من مرضى فرط الدريقية الأولي، بينما حدث الكلاس الكلوي لدى نسبة أقل من هؤلاء المرضى. أما اليوم، فان لدى مرضى فرط الدريقية تكثراً بولياً frequency، وبوالاً ليلياً nocturia، وبوالاً كبيراً polyuria. وتنتج هذه الأعراض عن اضطراب في عمل النبيبات الكلوية renal tubular dysfunction وعن تدني قدرة الكلوتين على تركيز البول[٣٠].

وتوحي التجارب على الانسان والحيوان بأن كلا من ارتفاع مستويات الهورمون الدريقي وفرط الكلس الدموي يسببان تلفاً كلوياً. فقد تمت ملاحظة قطيرات زجاجية

hyaline droplets ، وتـلـف ظهـاري epithelial ، ونخـــر فـــي عـــروة هنلـي الـصاعــدة ascending loop of Henle والنبيبات القاصية والنبيبات الجامعة لدى مرضى فـرط الـدريـقـية [٧٤] . و يبدو أن التلف الكلوي يعتمد على مستوى فرط الكلس الدموي وعلى كـمـية الهـورمـون الـدريـقـي، إضافة الى كمية الكلس في البول (فرط الكلس البولي) [٥٤] . وكـان ممكناً في الدراسات التجريبية عكس التغيرات الكلوية عندما كانت زيادة الهورمون الـدريقي طفيفة لفترة قصيرة، ولكن لم يكن عكسها ممكناً بعد زرقات متكررة من هورمون الـدريـقـيـة أو اعـطـائـه بـشـكـل مزمن [١٥٠] . وقد تمت الكتابة عن تأثير سمي مباشر لهورمون الـدريـقـيــة على الـنـسـيـج الـظـهـاري الـنـبـيـبـي الـكـلـوي tubular epithelium renal [٢١،٥٣،٧٤،١٤٩] . والـعـوامـل الأخـرى الـتـي تـسـهـم في الاضـطـراب الـكـلوي هي : المـسـتـو يـات المـصـلـية والبولية للمغنيزيوم ، والكالسيتونين ، والاكزاليت والحمض البولي ، والـعـقاقير، ومعضلات كلوية موجودة مسبقاً ، وفرط ضغط الدم ، وحالة الاماهة hydration state of [٥٢،١٥١،١٩٦،٣٦٢] . وقـد يـسـبـب نـتـاج تحـلل العظم المتزايد في فرط الدريقية تلفاً كلوياً أيضاً [٥٢،١٥١] . وقد يحدث هذا التلف بشكل حاد اذا سدت حصاة كلوية التصريف الـبـولي . و يـكـون لدى مرضى التحصي الكلوي عادة ، دم في البول و/أو مغص كلوي أو ألم في أسـفـل الـظهر. وأخيراً يحدث لدى بعض مرضى الكلاس الكلوي والتحصي الكلوي ذي المضاعفات ، هبوط كلوي متطور. وكثيراً ما يظهر التشريح المرضي التهاب الكلوة والحو يضة pyelonephritis وضموراً كلو ياً عند هؤلاء المرضى .

فرط ضغط الدم Hypertension

يحـدث فرط ضغط الدم عند ٣٠٪ ــ ٧٠٪ من مرضى فرط الدريقية و يكثر حدوثه عـنـدهـم بدرجة أعلى من حدوثه عند مواطنين مماثلين لهم* . و يسجل مستوى ضغط دم أعلى عـنـد مـرضى فرط الدريقية الذين لا يظهرون أعراضاً ، عندما يقارنون بذوي الكلس الدموي الـعادي من أمثالهم في السن والجنس [٨٦] . و يبدو أن فرط الدريقية يحدث لدى ما يقرب من ١٪ مـن مـرضى فـرط ضـغـط الـدم [٣٦٢] . وتـرفـع المـعـالجة بمدرات البول الثيازايد thiazide أحـيـاناً ، القناع عن فرط دريقي مستتر موجود لدى بعض مرضى فرط الدريقية ذوي الكلس الـدموي العادي . إن المنشأ المرضي لفرط ضغط الدم عند مرضى فرط الدريقية غير معروف ،

* انظر المراجع ٥٩، ١٩٢، ١٩٦، ٢٤٣، ٣٦٢.

وقد تم عزوه الى تلف الكلى [٣٤٣،٣٥٤]، وتنبيه جهاز الأنجيوتنسين رينين renin system angiotensin [٥٩]، أو الى تأثير الكلس المباشر على عضلات الأوعية الدموية [٢٣٨]. وقد أوحت بعض الدراسات بوجود علاقة ايجابية بين مستوى الكلس الكلي في المصل و بين ارتفاع ضغط الدم [٢٣٨]. وفي الحقيقة أظهرت دراسة سكانية كبيرة على أشخاص ذوي ضغط دم عادي، أن كلا الضغطين الانقباضي والانبساطي يتناسقان مباشرة مع مستوى الكلس المصلي المرتفع [٢٣٨،٣٥٤]. ومن ناحية ثانية، أوحت أبحاث أخرى بعكس هذه الفرضية؛ أي أن عوز الكلس ربما كان سبب فرط ضغط الدم [٢٨٨]. وفي دراسة حديثة، تم فصل تأثير هورمون الدريقية على التوسع الوعائي عن تأثيره على رفع الكلس الدموي [٣٢٤]أ. و ينطبق الأمر نفسه على مستويات المغنيزيوم والفوسفات المصلية واحتمال تأثيرها على ضغط الدم [١٣،٢٦٤]. و يتناسق مدى نشاط الرينين البلازمي، في مرضى فرط ضغط الدم الأساسي، بشكل غير مباشر مع مستوى المغنيزيوم المصلي، و بشكل ايجابي مع مستويات الكلس المؤين في المصل [٣٥٤]. ولذلك، قد يؤثر نشاط الرينين البلازمي على تأرجح مستويات الكلس والمغنيزيوم. و ينخفض متوسط ضغط الدم، بعد نجاح الاستئصال الدريقي، بحوالي ١٠ الى ١٥ مم زئبق عادة [٣١٦]. وقد ذكر كل من هلستروم Hellstrom [١٩٦]، و بلوم Blum [٤٦]، و برنتون Brinton [٥٩] وزملاؤهم أن مستويات ضغط الدم انخفضت الى المستويات العادية أحياناً، بعد الاستئصال الدريقي الناجح، وعلى أية حال، يحدث ذلك عادة عند المرضى ذوي المستويات المتدنية من فرط ضغط الدم، ولكنه لا يحدث دائماً لسوء الحظ [٢٥٠].

النقرس والنقرس الكاذب (شبيه النقرس) Gout and pseudogout

ينتج النقرس عادة عن كثرة صنع نيوكليوتيدات البيورين purine nucleotides [٢٨٣]. و بالرغم من أن خلل أنزيمات مختلفة، محددة بالجينات، تم تعيينها كسبب لزيادة انتاج البيورين عند الأفراد المصابين بالنقرس [١١،٢٣٤،٣٨٢]، فان العيب أو العيوب الاستقلابية الضمنية لدى معظم من ينتجون كثيراً من الحمض البولي، ليست معروفة [٣١،٣٩٩]. ويحدث فرط اليوريسيميا، والنقرس، والنقرس الكاذب عند ١٠٪ — ٣٥٪ من مرضى فرط الدريقية الأولي، وهذه النسبة أعلى منها عند عامة

الـنـاس[١٨،٢٦٣،٢٧٦،٣٠٠،٣٨١] . ولم يفهم تماماً سبب ارتفاع مستويات الحمض البولي عند مـرضى فرط الدريقية . و ينتج التلف الكلوي عن تأثير هورمون الدريقية المباشر أو الكالسيوم أو مـواد أخـرى تـتـدخـل في تـفـريـغ الحمض البولي ، أو بسبب وجود تغيرات في مهام الكبد تحـدث زيـادة في صـنـع الـبـيورين . فمثلا ، ذكر أن استنفاد الفوسفات عند الفئران أحدث زيـادة في نـسـبـة نكوص نيوكليوتيدات الأدنين adenine nucleotides الذي يزيد الحمض البولي عن طريق تتابع : أحادي فوسفات الاينوسين ، والاينوسين ، والهيبوزانثين ، والزانثين .

ودرس لـونـجـال Ljunghall وأكـرسـتـروم Akerstrom [٢٦٣] حـديـثـاً اسـتـقلاب الحـمـض البولي لدى ٤٠ مريضاً بفرط الدريقية ، وكان لدى ٢٠ منهم تاريخ حصاة كلو ية قـبـل الاسـتـئـصـال الـدريـقي . فكان لدى هؤلاء المرضى تصفية منخفضة للحمض البولي ، ومستو يات مرتفعة له في المصل ، عندما قورنوا بأمثال أصحاء . وقد عادت هذه التغيرات الى المـستوى العادي بعد الاستئصال الدريقي[٢٦٣] . وكان هناك علاقة وثيقة بين الحمض البولي في الـبـول وتفريغ الكلس البولي ، قبل الاستئصال الدريقي ، ولكن هذه العلاقة اختفت بعد الاسـتـئـصـال . ولـم يـكـن هـنـاك اختلاف في استقلاب الحمض البولي بين المرضى بحصاة كلو ية وغيرهم في هذه الدراسة .

وفي دراسـة أسـبـق ، فـشـل مـيـنـتـز Mintz وزمـلاؤه[٣٠٠] في رؤيـة أي تـغـيرات في مـسـتـو يـات الحـمـض الـبـولي المـصـلـية بعد الاستئصال الدريقي . كما فشلت زرقات من الهورمون الدريقي أيضاً في احداث أي تغيرات في تصفية الحمض البولي . ولكن مينتز لاحظ أن أعلى ارتفاع في مستو يات الكلس المصلية توجد لدى المرضى بفرط اليوريسميا .

ومـن الجـديـر والمـهم معرفته ، أن المرض الكلوي المسبب عن النقرس لا يحدث عند المـصـابين بـفـرط اليوريسيميا وحده[٢٨،٤٥١] ، ولكنه يحدث عند المصابين بفرط اليوريسيميا ، وفـرط ضـغـط الدم ، والتسمم بالرصاص . وبما أن الكلس يعامل مثل الرصاص من الكلية ، لـذلـك يـبدو أن خطورة حدوث التلف الكلوي متزايدة لدى المصابين بفرط الدريقية ، وفرط اليوريسيميا ، وفرط ضغط الدم .

والـنـقـرس الـكـاذب الـذي يحدث نتيجة ترسب بلورات بيروفوسفات الكالسيوم ، والـكـلاس الـغـضـروفي شائعان بدرجة أكبر لدى مرضى فرط الدريقية[٢٣٣] . والمنشأ المرضي

لهذين الاضطرابين ليس معروفاً تماماً، ولكنهما يحدثان، مثل فرط اليوريسيميا، لدى ١٠٪ ــ ٢٠٪ من المرضى بفرط الدريقية الأولي.

وتحدث لدى مرضى فرط الدريقية أحياناً سورات حادة من النقرس أوالنقرس الكاذب بعد الاستئصال الدريقي [٤١،٢٣٣]. وتتزامن هذه النوبات كثيراً مع أدنى مستوى يصل اليه الكلس بعد الجراحة [٢٣٣]، و يبدو أنها محصلة لتحولات الكلس السريعة التي تنتج بلورات في السائل الزليلي synovial fluid مسببة التهاباً زليلياً حاداً [٤١].

مرض القرحة الهضمية Peptic ulcer disease

لقد تم الايحاء بوجود علاقة بين فرط الدريقية الأولي ومرض القرحة الهضمية من روجرز وزملائه [٣٦١] لأول مرة في عام ١٩٤٦. وأوحت معظم الدراسات اللاحقة [٤٣،١٤٦،١٩٥،٢٦٢] وليست كلها [٨٧،٣٢١] بأن حدوث القرحة الهضمية الموثقة (شعاعياً أو جراحياً) عند مرضى فرط الدريقية الأولي (نسبة حدوث كلية ١٤٪) أعلى منها عند أمثال لهم (٥ر٢٪ الى ٩ر٢٪) [٢٧،٢١٥،٤٣١]. فكان لدى ٥ر١١٪ من المصابين بفرط الدريقية قرحة هضمية (٦ر٢٨٪ عند الرجال و٦ر٤٪ عند السيدات) في ستوكهولم، السويد، بينما كانت النسبة عند أمثال أصحاء ٢ر٣٪ (٥٪ عند الرجال و٢٪ عند السيدات) [٨٧]. وفي احدى الدراسات من الولايات المتحدة بالمقابل، لم يكن عدد المصابين بالقرحة الهضمية وفرط الدريقية الموثقين (اذا استثنينا المصابين بأورام صماء متعددة، نوع ١) مختلفاً عن نسبة ٧٪ التي تحدث بها القرحة الهضمية كما وثقها الأطباء في منطقة بوسطن الكبرى [٣٢١]. وتشمل المعلومات الأخرى التي توحي بوجود ارتباط بين فرط الدريقية والقرحة الهضمية الحقيقة بأن كلا من الحمض المعدي [٩١،١٢٩]، والبيبسين [١٨٨]، والجسترين المصلي [١٢٩]، والكلس المصلي [٢٧] ينخفض عادة بعد الاستئصال الدريقي، كما تختفي أيضاً أعراض القرحة الهضمية. وذكر وايلدر

Wilder [٤٥٤] ولينوس Linos [٢٦٢] وزملاؤهم أن أعراض القرحة تحسنت لدى حوالي ٦٠٪ من مرضاهم بعد الاستئصال الدريقي.

وبالرغم من هذه الملاحظات السريرية، تبقى هناك بعض الشكوك حول العلاقة بين القرحة المضمية وفرط الدريقية للأسباب الآتية:

١. إن شدة الاستعداد للقرحة الهضمية وشدة فرط الدريقية أو شذوذ الفحوصات المخبرية لا تتناسق جيداً بعضها مع بعض [٩٠،٣١١].

٢. لا توجد هناك علاقة زمنية بين نشاط القرحة الهضمية ونشاط الفرط الدريقي.

٣. لا يوجد هناك نمط ثابت من المتغيرات (أو الانخفاض) في إفراز الحمض المعدي بعد الاستئصال الدريقي الناجح [١٢٩،٢٩١،٤٥٧].

أما العوامل الباثوفسيولوجية المرتبطة بمرض القرحة الهضمية عند المصابين بفرط الدريقية فهي:

١. تحفز زيادة الكلس الحادة افراز الحمض المعدي، بينما تحبط مستويات الكلس التي تنقص عن ٧ مغم/١٠٠ مل إفراز الحمض.

٢. ترفع زيادة الكلس الحادة مستويات الجسترين المصلية.

٣. تحفز زيادة الكلس الحادة (عن طريق تسريب الكلس بالوريد) إفراز البيبسين.

٤. ييسر الكالسيوم تحرير الاسيتايل كولين المشبكي release of acetylcholine synaptic، و يزيد افراز الحمض المعدي عن طريق حفز كتلة الخلايا الجدارية مباشرة، أو عن طريق اطلاق الجسترين بواسطة العصب الحائر.

٥. يحفز تسريب الهورمون الدرقي اطلاق الجسترين.

٦. يمكن لهورمون الدريقية أن يؤثر على بروتينات الغشاء المخاطي المعدي (كتأثيره على المادة البينية العظمية bone matrix).

٧. يحدث تنسج خلايا ج G-cell hyperplasia عند مصاب عابر بفرط الدريقية الأولي.

٨. من الممكن أن يؤدي انخفاض البيكربونات المتوافرة عند مرضى فرط الدريقية إلى نقص

في حجم الإفرازات البنكرياسيــة ومحتو ياتهــا القلو يــة ، و بذلــك تتدنــى القــدرة الدرئيـــة buffering capacity ضد الحمض .

وتقـع مـستو يات الجسترين المصلية عند معظم مرضى فرط الدريقية الأ ولي ضمن المدى العادي[٢١٨،٤١٢] . ويجب الحصول على مستوى الجسترين المصلي اذا كان لدى مرضى فرط الدريقية تاريخ قرحة هضمية و/أو اسهال ، أو تاريخ أص م MEN نوع ١ عائلي . فاذا كان مستوى الجسترين المصلي مرتفعاً بوجود حمض في المعدة ، يجب الاشتباه بمتلازمة زولينجر إليسون Zollinger-Ellison syndrome . و بالرغم مما ذكر عن انخفاض مستو يات الجسترين المصلية بشكل مثير عند بعض مرضى فرط الدريقية الأ ولي بعد الاستئصال الدريقي[١٢٩] ، فقد ارتفعت المستويات بالتدريج عند الكثيرين من هؤلاء المرضى حيث وجدت عندهم أورام الجسترين ومتلازمة أص م MEN نوع ١ . وهكذا يمكن لمستو يات الجسترين المصلية أن تنخفض بعد الاستئصال الدريقي عند مرضى فرط الدريقية الأ ولي ومتلازمة زولينجر إليسون[١٢٩،٤٣١] . وقد تمت الكتابة عن وجود الجسترين أيضاً في الخلايا الرئيسة chief cells [٤١٢] والحَمِضَة oxyphill[٤٤٦] لغدومات الغدد الدريقية وتنسجها الخلوي عند بعض المصابين بفرط الدريقية . الا أن ذلك غير عادي بشكل بارز، حيث كان لدى المريضين اللذين تم ذكر وجود الجسترين في عددهما الدريقية ، أسباب أخرى لفرط الجسترين في الدم ، فكان لدى أولهما لاكلوريدية achlorhydria ولدى الآخر متلازمة أص م MEN نوع ١ [٤١٢،٤٤٦] .

و بايجاز، فإنّ نسبة حدوث مرض القرحة الهضمية بين المصابين بفرط دريقي أولي أعلى بعض الشيء منها بين الناس العاديين . ويحدث فرط افراز الحمض أيضاً عند بعض مرضى فرط الدريقية وليس عندهم جميعاً ، بالرغم من أن مستوى الجسترين المصلي عند معظم المصابين بفرط دريقي أولي عادي . ويجب اجراء الاستئصال الدريقي لمرضى القرحة الهضمية وفرط الدريقية بدون متلازمة زولينجر اليسون قبل التفكير بمعالجة القرحة الهضمية جراحياً ، لأن تصحيح الفرط الدريقي سيغني عادة عن الجراحة على المعدة لدى معظم المرضى . ويجب وضع تشخيص متلازمة زولينجر اليسون موضع الشك ، اذا كان لدى مصاب بفرط دريقي أولي أعراض قرحة هضمية ومستوى جسترين مرتفع في المصل .

ومع هذا ، فان أكثر سبب شائع لزيادة الجسترين المصلي عند المصابين بفرط

دريقي أولي هو ليس متلازمة زولينجر اليسون بل هي اللاكلوريدية. لذلك يجب اجراء تحليل لسوائل المعدة للمرضى الذين لديهم مستويات جسترين مرتفعة.

التهاب البنكرياس Acute pancreatitis

في عام ١٩٥٧ اقترح كوب Cope وزملاؤه [١١٤] امكانية وجود ارتباط بين التهاب البنكرياس وفرط الدريقية، وان التهاب البنكرياس مؤشر الى تشخيص فرط الدريقية. وفي الوقت نفسه تقريباً ظهرت تقارير أخرى تصف تزامن وجود فرط الدريقية والتهاب البنكرياس [٢٨٤، ٣٢٢، ٣٩٥].

وحتى عام ١٩٦٢ ظهرت تقارير عن ٥١ حالة تزامن فيها وجود التهاب البنكرياس وفرط الدريقية [١، ٣، ٤٣]. ولاحظ مكستر وزملاؤه [٣٠١] أن لدى ٧٪ [١١، ١٥٥] من حالات فرط الدريقية المثبتة، التهاب البنكرياس. واقترحوا أن ترافق هذين الاضطرابين موجود بدرجة أكبر مما تحتمه المصادفة، وأن هناك امكانية لوجود علاقة سببية بينهما. الا أن بيس Bess وزملاءه [٣٩]، في وقت أحدث، لاحظوا أن ٥ر١٪ فقط (١٧/١١٥٣) من حالات فرط الدريقية المثبتة في مايو كلينيك كانت متزامنة أو مسبوقة بالتهاب البنكرياس، وكانت نسبة التهاب البنكرياس هذه مماثلة للنسبة عند عموم مرضى المستشفى، وأن العوامل الأخرى التي يمكن لها أن تسبب هذه الحالة، مثل التحصي المراري وادمان الكحولات، كانت موجودة عند ١١ من ١٧ مريضاً. ولذلك يشك هؤلاء المؤلفون في وجود علاقة سبب ونتيجة بين فرط الدريقية وفرط الكلس الدموي و بين التهاب البنكرياس [٣٩].

ومع ذلك، هناك أدلة قوية على وجود علاقة بين فرط الدريقية والتهاب البنكرياس:

١. التهاب البنكرياس هو اختلاط لاستئصال الدريقية أحياناً.
٢. يمكن أن يحدث التهاب البنكرياس عند مريض بفرط الدريقية كمضاعفة لأي عملية جراحية مثل استخراج حصاة كلوية.
٣. ان التهاب البنكرياس المتكرر نادر بعد الاستئصال الدريقي الناجح.
٤. ان التهاب البنكرياس شائع عند المصابين بسرطان دريقي المصحوبين بفرط الكلس الدموي (١٦٪). ويحدث أيضاً عند ٢٦٪ من مرضى فرط الدريقية ذوي مستوى كلس

مصلي أعلى من ١٧ مغم/١٠٠ مل.

٥. ان التهاب البنكرياس موجود بكثرة عند المرضى الذين يموتون بنوبة فرط كلس دموي ناتجة عن فرط الدريقية.

وتوحي بقوة العلاقة الايجابية بين فرط الدريقية الأولي وفرط الكلس الدموي الشديد وبين التهاب البنكرياس، بارتباط عرضي بين التهاب البنكرياس وفرط الدريقية [٩٥]. وتوحي أيضاً أنه في حين أن المصابين بفرط كلس دموي طفيف معرضون قليلا لخطر حدوث التهاب البنكرياس، فان هذا الخطر أعظم عندما يصبح فرط الكلس الدموي شديداً. ويحدث التهاب البنكرياس في حالات أخرى تسبب فرط كلس دموي [٩،٢٩٥]. وقد ذكر أيضاً عند مريض يعالج بالهيمودياليسيس hemodialysis بعد تسريب كلسي [٢٠١].

وفيما يلي أسباب التهاب البنكرياس الممكنة عند مرضى فرط الدريقية:

١. انسداد قنوات البنكرياس بترسب أملاح فوسفات الكالسيوم.
٢. الهضم الذاتي بسبب تحويل تريبسينوجين الى تريبسين المعتمد على الكالسيوم.
٣. النخر الخلوي الناتج عن تأثير الهورمون الدريقي المباشر.
٤. تخثر الأوعية الدموية الصغيرة.

ومن المعروف أن القرحة الهضمية والتحصي المراري، وهما حالتان تسببان التهاب البنكرياس، تحدثان بنسبة أكبر عند المصابين بفرط الدريقية [٢٧،٦٣،٣٤٣،٣٨٥].

وقد يكون تشخيص فرط الدريقية صعباً عند المصابين بالتهاب البنكرياس لأن مرضى فرط الكلس الدموي يصبحون ذوي كلس عادي أو متدن في أثناء الإصابة بالتهاب البنكرياس [٦٩،٣٤٣،٣٤٦]. وفي الحقيقة تتناسق شدة التهاب البنكرياس مع انخفاض مستوى الكلس المصلي في كلا المريضين بفرط الدريقية الأولي وبدونه. ففي احدى الدراسات عن ٥٠ مريضاً بالتهاب البنكرياس النزفي، كان لدى ٣٦ مريضاً (٧٢٪) قصور كلس دموي، وقد توفي جميع من كان مستوى الكلس المصلي عندهم أقل من ٧ مغم / ١٠٠ مل [١٤٠]. وبالرغم من أن مرضى كثيرين بالتهاب البنكرياس يعيشون هذه الأيام، ومستوى الكلس عندهم أقل من ٧ مغم/١٠٠ مل، فان مستوى الكلس المصلي المتدني يوحي بالتهاب شديد في البنكرياس. وفي دراستين حديثتين أخريين، وجدت عند ٢٠

مريضاً بالتهاب متوسط الى شديد في البنكرياس مستويات من الكلس المؤين والكلي إما ضمن المدى العادي أو أقل منه[٣٥٩، ٤٤٥] . وعادة يكون مستوى الكلس المصلي دون العادي في اليوم الأول أو الثاني، ويحتاج الى اسبوعين أو ثلاثة قبل أن يعود الى المستوى العادي[١٤٢، ٣٥٩] . وهكذا يجب التفكير بفرط الدريقية عند أي مصاب بالتهاب شديد في البنكرياس ذي كلس دموي عادي أو حتى دون العادي . ويجب تقييم مستويات الكلس المصلية لدى جميع المصابين بالتهاب بنكرياسي مجهول السبب بعد أن يشفوا .

وبما أن انخفاض مستوى الكلس في المصل يتناسق مع شدة التهاب البنكرياس، فانه يبدو أن ترسب الكلس في مناطق النخر الدهني fat necrosis هو العامل الرئيسي الذي يسبب الانخفاض[١٤١] . واذا كان هذا هو السبب الوحيد، فيجب اذن على الغدد الدريقية أن تستجيب بافراز هورمون دريقي مرتفع لاستعادة سوية الكلس الدموي . ومع ذلك، أوحت دراسات عديدة بأن مستويات هورمون الدريقية عند المصابين بالتهاب البنكرياس لم ترتفع بما يتناسب مع درجة قصور الكلس الدموي* . و يظهر أن ذلك لا يتسبب عن زيادة نكوص الهورمون الدريقي، ولكنه يمكن أن يكون مرتبطاً بقصور المغنيزيوم الدموي المترافق[٤١٣] . فمستويات المغنيزيوم عادة طبيعية عند المصابين بفرط الدريقية الأولي والتهاب البنكرياس[١٠٩] ولكنها، بالمقابل، متدنية عند المصابين بفرط دريقي شديد والتهاب العظم الليفي المتكيس . والمرضى المصابون بفرط دريقي شديد معرضون، كما ذكر سابقاً، لحدوث التهاب البنكرياس بنسبة أكبر[٢٣٥] . و يسهم قصور الألبيومين الدموي وتحرير الجلوكاجون من البنكرياس المتأذية في القصور الكلسي في الدم . و يسهم الجلوكاجون في حدوث قصور الكلس الدموي بطريقة غير مباشرة مبدئياً بحفز افراز الكالسيتونين، ومباشرة أيضاً باحباط امتصاص العظم** . ومع ذلك لا توجد هناك دراسة جيدة تربط مستويات الجلوكاجون أو الكالسيتونين مع درجة قصور الكلس الدموي . وتفشل المقادير الفسيولوجية للجلوكاجون والكالسيتونين أيضاً في احداث قصور كلس دموي متكافىء، وهكذا فان الأهمية السريرية لهذه الآلية ليست مفهومة .

وختاماً، يجب أخذ فرط الدريقية بعين الاعتبار عند جميع المصابين بالتهاب

* انظر المراجع ١٨٨، ٢٨٣، ٣٥٩، ٤١٣، ٤٥٥.

** انظر المراجع ٧٠، ١٣٢، ٢٨٣، ٣٢٣، ٣٢٤، ٣٢٤.

البنكرياس، خصوصاً اذا لم تنخفض مستويات الكلس المصلية عندهم الى الحد المتوقع بالنسبة لشدة التهاب البنكرياس. ويجب تقييم مستويات الكلس المصلي بعد أن يشفى المرضى من التهاب البنكرياس. كما يجب الاطلاع على المعلومات المخبرية في سجلات هؤلاء المرضى في المشافي الأخرى اذا توافرت، لتحديد ما اذا كان هناك فرط كلس دموي قبل اصابة المريض بالتهاب البنكرياس.

متلازمات الأورام الصماء المتعددة (أص م)

Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes

هنالك نوعان محددان جيداً من متلازمات الأورام الصماء المتعددة (أص م MEN) (الجدول ٧ ــ ٢). ويتميز أص م نوع ١، أو متلازمة فيرمر Wermer's syndrome، بفرط الدريقية، وأورام الخلايا الجزيرية في البنكرياس، وأورام نخامية [٢٢، ٤٥٢]. وأكثر مرض شائع في أص م نوع ١ هو فرط الدريقية (٩٠٪)، تليه أورام الخلايا الجزيرية في البنكرياس (٨٠٪)، ثم الأورام النخامية (٦٥٪) [٢٢، ٣٣٥]. وتوحي دراسات حديثة بأن مستويات البرولاكتين المصلية المرتفعة كثيرة جداً لدى المصابين بـ أص م نوع ١ [٧٣]. ولذلك قد تكون الأمراض النخامية أكثر بكثير مما أشير اليه في السابق. وأكثر مرضين شائعين في أص م نوع ٢، هما سرطان الدرقية اللبي وتنسج خلايا ك C-cell hyperplasia [٨٤، ٣٣٥، ٣٤٩]. ويحدث ورم القواتم pheochromocytoma (عادة على الجانبين) لدى حوالي نصف هؤلاء المرضى [٤٠٤]. وهناك نوعان مميزان من الناس المصابين بـ أص م نوع ٢: الأولون لهم مظهر جسدي عادي (نوع ٢ أ)، والآخرون لهم مظهر مميز يشمل شفاهاً منتفخة، ومظهراً شبيهاً بمارفان marfanoid habitus وأوراماً عصبية تحت الغشاء المخاطي. (نوع ٢ ب) [٧٣، ٤٠٤]. والأورام العصبية تحت الغشاء المخاطي موجودة فعلياً لدى جميع مرضى أص م نوع ٢ ب، ويحدث التنسج الخلوي في الغدد الدريقية عند حوالي ٤٠٪ من مرضى أص م نوع ٢ أ، ولكنه يندر أن يحدث عند مرضى أص م نوع ٢ ب (٣٣٥).

إن أص م، نوع ١ ونوع ٢، متلازمتان متوارثتان كخلة جسدية سائدة autosomal dominant trait [٢، ٣٣٥، ٤٥٢]. ترحل خلايا العرف العصبي المتعددة القدرات الى القناة الهضمية الأمامية البدائية وتندمج مع الغدد الصماء

الجدول ٧ ـ ٢

الأورام الصماء المتعددة (أص م) النوعان ١ و٢

Multiple endocrine neoplasia (MEN) types 1 and 2

أص م، نوع ١	أص م، نوع ٢
تنسج وأورام الدريقية	نوع ٢ أ
أورام الخلايا الجزيرية في البنكرياس	سرطان درقي لبي وتنسج خلايا ك C cell hyperplasia
أورام نخامية	أورام القواتم (عادة في الجانبين)
ظواهر أخرى	تنسج وأورام الدريقية
أورام دهنية متعددة	نوع ٢ ب
أورام المبايض	سرطان درقي لبي وتنسج خلايا ك
أورام كظرية	ورم القواتم (عادة في الجانبين)
أورام سرطانو ية carcinoid	أورام عصبية مخاطية
	مظهر شبيه مارفان
	أورام العقد العصبية ganglioneuromatosis
	أمراض دريقية (نادرة)

الناشئة. وتستبقي القدرة على قبط طلائع الأمينات ونزع الكربوكسيل منها (ق ط أن) amine precursor uptake and APUD decarboxylation [٣٣١]. وإن أصل خلايا ك C cells في الغدة الدرقية من العرف العصبي، موثق جيداً؛ وهو مشتبه به جداً كمنشأ لأورام البنكرياس الجزيرية، والأورام الصماء في الجهاز الهضمي، والأورام السرطانو ية carcinoid، وخلايا النخامية، والخلايا اللبية الكظرية [٣٣٥،٤٤٧] ولكنه ليس منشأ للغدد الدريقية. و بالرغم من أن نظرية APUD تفسر لماذا تحدث أورام معينة من هذه معاً، ولماذا ينتج ورم معين هورمونات مختلفة، الا أنها لا توضح لماذا تحدث أورام الغدد الصماء المختلفة عند مرضى معينين ضمن نمط عائلي [٣٣٦].

وعند تقييم مريض بالفرط الدريقي، يجب دائماً أخذ امكانية وجود أص م MEN عنده بعين الاعتبار. ففي مركز سان فرانسيسكو الطبي لجامعة كاليفورنيا، كان المعالج السريري مدركاً لوجود تاريخ فرط دريقي عائلي أو اضطرابات غدد صماء أخرى متزامنة،

عند حوالي ٨٥٪ من المصابين بفرط الدريقية وأص م نوع ١ ، قبل اجراء الاستئصال الدريقي[١٠١] . و يتضح الارتباط عادة من التاريخ المرضي، والتاريخ العائلي، أو الفحص الجسدي. ولذلك، يحتاج المصابون بقرحة نشطة، وإسهال، وتاريخ اضطراب غدد صماء عائلي، أو فرط ضغط الدم عند الفحص البدني، الى تقييم دقيق خشية وجود اعتلال غدد صماء أخرى. واذا لم يكن هناك تاريخ مرضي أو عائلي، أو علامات توحي بوجود أص م MEN ، عندئذ لا يكون ضرورياً ولا توجد هناك جدوى اقتصادية لاجراء مزيد من الفحوصات المخبرية لاستبعاد متلازمات أص م MEN .

وتشمل الحالات الأخرى المرتبطة أو التي يمكن أن تتزامن مع الفرط الدريقي : السرطان، والغرناوية sarcoidosis [٢٦٠، ٣٨٠]، ومتلازمة الحليب القلوي[٧٥]، والتهاب الفقار الرثياني ankylosing spondylitis [٦٤]، ومرض السكري[٢٤٠، ٤٦٠]، ومرض باجيت Paget's disease [٣٣٧، ٣٤٣]، واعتلال جاما جلوبيولين وحيد النسيلة الحميد benign monoclonal gammopathy [٣٧٦]، وفقر الدم[٥١، ٣٨٩]، والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis [٣٥٨]، وورماً نقوياً متعدداً myeloma multiple [٢١٧]، والسمية الدرقية[٥٧] . وقد تسبب بعض هذه الحالات مثل السرطان، والغرناوية، وفرط الدرقية، ومتلازمة الحليب القلوي فرطاً كلسياً دموياً، مما يجعل التشخيص صعباً في بعض الأوقات. وقد يختفي اعتلال جاما وحيد النسيلة، وفرط اليوريسيميا، وفقر الدم عند بعض المرضى بعد الاستئصال الدريقي الناجح[١٧، ٥١، ١٠٥] .

التشخيص التفريقي لفرط الكالسيوم الدموي

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPERCALCEMIA

لدى تقييم مريض فرط الكلس الدموي، يجب أخذ كل الحالات الممكنة المرتبطة بفرط الكلس الدموي بعين الاعتبار. و يقدم التاريخ المرضي والفحص الجسدي معلومات مفيدة لاستبعاد الأسباب الأخرى لفرط الكلس الدموي غير فرط الدريقية. ويجب أن يشمل التاريخ المرضي الدقيق فترة الأعراض واذا أخذ المريض جرعة شعاعية علاجية متدنية على الاطلاق ومتى تم تسجيل فرط الكلس الدموي أولا . وبمراجعة النتائج المخبرية السابقة، يمكن اكتشاف وجود فرط الكلس الدموي لفترة من الوقت (٦ أشهر أو أكثر)، مما يوحي

بقوة أن التشخيص هو فرط الدريقية. ومع ذلك، يجب السؤال عما اذا كان هناك مدخول مرتفع من منتجات الحليب، وفيتاميني (د) أو (أ)، ومضادات الأحماض، وصودا الخبز، أو مدرات الثيازايد. ويمكن وجود أعراض فقدان الوزن، والامساك، وشرب الماء الكثير، وكثرة البول، والتبول الليلي، والضعف والتعب الشديد. ويجب تحديد ما اذا كان هناك تاريخ لحصاة كلوية، وقرحة هضمية، وفرط ضغط الدم، والنقرس، والنقرس الكاذب، والتهاب البنكرياس، وآلام في العظم. ومن الأسباب المختلفة لفرط الكلس الدموي الآتي:

١. فرط كلس دموي مرتبط بالخباثة.
أ) أورام مصمتة
١. نقيلات الى العظم (٨٠٪)
٢. افراز مادة تشبه هورمون الدريقية (٢٠٪)
ب) أمراض الدم الخبيثة التي تشمل العظم (ورم نقوي myeloma، وليمفوما، وابيضاض الدم leukemia)

٢. فرط كلس دموي مرتبط بالغدد الصماء.
أ) فرط الدريقية
ب) اضطرابات صماء أخرى (سمية درقية، وقصور درقي، وقصور كظري حاد، ومرض ضخامة النهايات acromegaly، وفايبوما vipoma)

٣. زيادة مدخول الكلس، ومنتجات الحليب، والقلويات، أو فيتاميني د و أ

٤. أدوية (مدرات الثيازايد، واستروجينات، ومضادات الاستروجين [تاموكسيفين]، وليثيوم)

٥. أمراض حبيبومية granulomatous (غرناوية sarcoidosis، والسل وداء البيريليوم berylliosis، وغيرها)

٦. فرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد
Benign familial hypocalciuric hypercalcemia

٧. التثبيت immobilization (خصوصاً في المرضى الصغار في السن أو المصابين بمرض

باجيت Paget's disease)

٨. فرط الكلس الدموي الغامض idiopathic عند الرضع (متلازمة وجه وليامز الفاتن Williams elfin facies syndrome)

٩. خداع أو خطأ مخبري (عاصبة ضيقة مع ركود وريدي وعينة خاطئة وتلوث بالكلس).

١٠. هبوط كلوي حاد مع تحلل العضلات الهيكلية rhabdomyolysis.

١١. اضطرابات أخرى متفرقة.

فرط الكالسيوم الدموي المرتبط بالخباثة

Malignancy-associated hypercalcemia

يمثل فرط الكلس الدموي المرتبط بالخباثة وفرط الدريقية الغالبية العظمى من حالات فرط الكلس الدموي. والخباثة هي السبب الأكبر لفرط الكلس الدموي عند المرضى داخل المشافي، في حين أن فرط الدريقية الأولي هو السبب الأكبر له خارج المشافي، ومعظم المرضى فوق سن الأربعين[٨٧،٩٨]. والعلامات التي توحي بالخباثة كسبب لفرط الكلس الدموي هي: مرض حديث، وألم وإيلام في العظم، وآفة كبيرة، وعلامات شاذة في صورة الصدر الشعاعية أو في صورة الحويضة الوريدية IVP، وزيادة سرعة التثفل، ومستوى كلوريد مصلي أقل من ١٠٢ mEq/I، ونزف بولي، وزلال بولي، وزيادة مستوى الفوسفاتيز القلوي بدون ارتشاف العظم تحت السمحاق subperiosteal resorption، وارتشاف نبيبي عادي للفوسفور، وانخفاض مستوى ١، ٢٥ ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د[٩٨،٤٠٦].

ويحدث فرط الكلس الدموي لدى حوالي ٣٠٪ من مرضى سرطان الثدي[١٢٣،٤٢١]، و١٠٪ من مرضى سرطان الرئة[٣٧٩]، و١٥٪ من مرضى سرطان الخلية الكلوية في وقت من الأوقات في أثناء مرضهم[٢٥٠،٤٤٤]. وتوجد لدى ٨٠٪ أو أكثر من المصابين بفرط الكلس المرتبط بالخباثة نقيلات عظمية، ولدى نصفهم الى ثلثيهم تفريسات عظمية ايجابية positive bone scans[٤٠٧]. ويمكن أن تسبب سرطانات الرئة (وهي أساساً ذات خلية حرشفية)، وسرطانات الكلية، وأي ورم حرشفي الخلية كبير فرط كلس دموي بدون

نقيلات عظمية[٣٨،١٨١] . ومن النادر أن يحدث فرط الكلس المرتبط بالخباثة على الاطلاق تقريباً مع ورم أقل من ٢٥٠ سم٣ حجماً[٤٠٦] . وهكذا، اذا لم توجد الخباثة بالرغم من الفحص الجسدي الدقيق (بما في ذلك فحص العقد الليمفاوية، والرأس والرقبة، والثدي) والفحوصات المخبرية (صورة صدر شعاعية، وصورة حويضة وريدية IVP، وتعداد دم كامل، وتحليل البول، والفوسفاتيز القلوي، والالكتروليتات، والكتروفوريسيس للبروتينات المصلية والبولية، وتفريسة عظمية)، فان احتمال الخباثة نادر جداً. وأكثر الأورام المستترة شيوعاً، التي تسبب فرط كلس دموي، هي سرطانات الرئة، والكلية، والورم النقوي المتعدد multiple myeloma [٣١٠]، والليمفوما[٣٠٩] . وإن صورة الصدر الشعاعية، وصورة الحويضة الوريدية، وتحليل البول مفيدة في تشخيص سرطاني الرئة والكلية، بينما يفيد الالكيتروفوريسيس المصلي والبولي، وتفريسة العظم، وتعداد الدم الكامل مع تعداد تفريقي، في تشخيص الورم النقوي المتعدد، والليمفوما، وابيضاض الدم leukemia .

وتتسبب الزيادة في مستوى الكلس المصلي، عند المصابين بنقيلات عظمية، عن نزع الأملاح المعدنية في العظم من النقيلات، ولكن آلية ارتشاف العظم التي يحدثها الورم ليست مفهومة. وهناك مواد أخرى تم توريطها أحياناً مثل مادة تشبه الباراثورمون (هورمون الدريقية)، و بروستاجلاندين ي٢، ومستقلبات فيتامين د، وعوامل خلطية humoral غير معروفة ومختلفة[٣٣٨] . ومن الممكن أن تتزامن أورام الدريقية مع الخباثة[٤٣٦] . فالمرأة المصابة بسرطان الثدي ومستوى الفوسفات عندها منخفض مع ارتفاع هورمون الدريقية، مصابة أيضاً بفرط دريقي إضافة الى سرطان الثدي[١٧٧،١٨٢] . ومن المفيد في بعض الأحيان، لتحديد ما اذا كان لدى المريض خباثة وورم دريقي في آن واحد معاً اجراء فحوصات لتحديد الموقع مثل تفريسة فوق صوتية (١٠ ميلهيرتز وقت حقيقي) وتصوير طبقي محوري وتفريسة ثاليوم ــ تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات ونادراً قسطرة وريدية مختارة لاجراء مقايسة شعاعية مناعية لهورمون الدريقية[٣٧٢]

****

فرط الكالسيوم الدموي المرتبط بالغدد الصماء غير الدريقية

Nonparathyroid endocrine-associated hypercalcemia

الفرط الدرقي والقصور الدرقي

HYPERTHYROIDISM AND HYPOTHYROIDISM

ان الفرط الدرقي سبب معروف لفرط الكلس الدموي [٦٥،٣٢٨] ، كما أن مرضى الفرط الدرقي حساسون أكثر من الأشخاص العاديين لتأثير هورمون الدريقية في احداث فرط الكلس الدموي [٥٠،١٩٠] . ففي أحد التقارير، كان تركيز الكلس الكلي لدى ما يصل الى ٢٥٪ من المصابين بالفرط الدرقي مرتفعاً في المصل، وكان مستوى الكلس المؤين مرتفعاً لدى ٥٠٪ منهم [٦٥] . وهذه النسبة أعلى بعض الشيء مما وجدته حسب خبرتي، حيث حدث فرط كلسي دموي طفيف عند حوالي ١٠٪ من مرضى فرط الدرقية. وكان الكلس البولي مرتفعاً أيضاً عند معظم هؤلاء المرضى.

وليس سبب فرط الكلس الدموي هذا صعب التحديد لأن أعراض الفرط الدرقي تأتي بالمريض الى الطبيب. الا أن تشخيص الفرط الدرقي لدى بعض المصابين بالفرط الدرقي الخامل أكثر صعوبة. ويمكن أن يتزامن الفرط الدرقي مع فرط الدريقية عند أحد المرضى، ويجب الاشتباه بهذه الحالة اذا كان فرط الكلس الدموي كبيراً [٢٩] . و ينتج فرط الكلس الدموي عند المفرط درقياً عن ارتشاف العظم المتزايد، و يكون امتصاص الكلس المعوي منخفضاً عادة، كما يزيد الكلس البولي فينتج بذلك توازن كلسي سلبي [٣] . و يكشف فحص العظم سطح ارتشاف نشطاً ؛ وتزداد التغيرات الناتجة عن بناء العظم ونقضه مع زيادة أقل وضوحاً في سطح البناء الجديد (أي تغيرات مماثلة لما يحدث في فرط الدريقية الأولي) [٣٤٧] . ومن النادر أن يؤدي ارتشاف العظم المتزايد الى كسور تلقائية. ورغم ذلك لا توجد علاقة بين مستوى الهورمون الدرقي في الدم ومستوى الكلس المصلي [٤، ٢٩] . ومع ذلك، أصبح واضحاً أن هورمون الدرقية يرفع مستويات الكلس المصلي في حالات القصور الدرقي [١١٤] ، وأن معالجة المفرطين درقياً بأدوية مضادة الدرقية تحدث انخفاضاً في الكلس الى المستويات العادية [١٢٠] .

وللتفريق بين فرط الدرقية وفرط الدريقية، من الممكن :

١ .معالجة فرط الدرقية لرؤية ما إذا أصبح الكلس المصلي عادياً .

٢. قياس مستويات هورمون الدريقية في المصل، والتي تكون منخفضة في الفرط الدرقي غير المصحوب بفرط دريقي.

٣. قياس تفريغ الكلس في الغائط، الذي يكون منخفضاً أو عادياً في فرط الدريقية ولكنه مرتفع أو عادي في الفرط الدرقي [٧٩،١٠٣].

و يتميز القصور الدرقي، على العكس من الفرط الدرقي، بانخفاض شديد في نشاط اعادة بناء العظم، وهو سبب نادر لفرط الكلس الدموي [٢٦٨،٣١٥]. و بالرغم من انخفاض اعادة بناء العظم، فان حجم العظم الاسفنجي يزداد، ولذلك هناك زيادة كلية في بناء العظم [٤٩]. كما يوجد هناك زيادة في امتصاص الكلس المعوي [٣٤٧]. ويحدث فرط كلس دموي شديد اذا أعطي القاصرون درقياً حملا كبيراً من الكلس عن طريق الفم، بينما لا يحدث ذلك عند الأشخاص العاديين [٢٦٨].

قصور الغدة الكظرية HYPOADRENALISM

تشمل الأسباب الغددية الصماء الأخرى لفرط الكلس الدموي قصور الغدة الكظرية (مرض أديسون Addisons disease) [١٣٤،٤٣٨]. وتلعب الجلوكوكورتيدات دوراً مهماً ينسق تأثير الهورمون الدريقي على استتباب الكالسيوم [١٧١]. كما تؤثر الجلوكوكورتيدات على ربط الكلس بالبروتينات المصلية، ولذلك يكون الكلس المصلي الكلي شاذاً، بينما يكون الكلس المؤين عادياً [٤٣٨]. ولقد تم اثبات فرط الكلس الدموي في قصور القشرة الكظرية [١٣٤،٢٦٦،٣٣٤،٤٣٨]، ويحدث عند المرضى بعد استئصال الكظرية الكامل لمعالجة متلازمة كوشينج [٣٩٨] و بعد استئصال الكظرية في الحيوانات [٣١٣،٤١٨]. ويختفي فرط الكلس الدموي بسرعة في هذه الحالات بعد المعالجة بالجلوكوكورتيدات. ويمكن تجنب قصور الكلس الدموي الحاد بعد الاستئصال الدريقي عند الفئران باستئصال الغدد الكظرية المتزامن، و يؤدي مثل هذا الاستئصال الكظري عند الحيوانات التي استؤصلت دريقياتها الى حدوث فرط كلس دموي ظاهر [٤١٨،٤٥٥]. ولهذا فان قصور القشرة الكظرية، سبب نادر لفرط الكلس الدموي عند الانسان، وهو عادة ليس شديداً.

ورم القواتم PHEOCHROMOCYTOMA

يوجد أحياناً لدى مرضى ورم القواتم فرط كلس دموي أيضاً. و يعاني بعض هؤلاء

المرضى من أ ص م MEN ، نوع ٢ ، المصحوب بارتفاع شاذ في نشاط الغدد الدريقية [٣٣٥،٤٥٢] . وتحفز الكاتيكولامينات افراز الهورمون الدريقي [١٦٠،٢٤٧] ، كما أن غالبية مرضى ورم القواتم جفيفون dehydrated ودمهم مركز. وقد ثبت أن بعض أورام القواتم تفرز مادة شبيهة بالباراثورمون [١٨٧،٢٤٦،٤١٥] . و بالرغم من جميع هذه الأسباب الممكنة لفرط الكلس الدموي ، فان معظم مرضى ورم القواتم أسو ياء الكالسيوم في الدم .

مرض ضخامة النهايات ACROMEGALY

لقد تم اثبات وجود فرط كلس دموي طفيف عند ١٦٪ من مرضى ضخامة النهايات [٣١٤] . و يوجد لدى بعض هؤلاء مرض دريقي متزامن (أ ص م MEN ، نوع ١) . الا أن لدى الآخرين زيادة في امتصاص الكلس من القناة الهضمية وزيادة في اعادة دورة العظم [٣٥٧] . ويحفز هورمون النمو الغدد الدريقية أيضاً [١٥٢] ، و يؤدي اعطاؤه من منشأ خارجي للفئران الى تنسج خلوي دريقي [٢٥١] .

ويمكن عادة ، تفريق مرضى فرط الكلس الدموي وضخامة النهايات عن مرضى فرط الدريقية بمفرده ، لأن مستو يات الفوسفور المصلية مرتفعة عند مرضى ضخامة النهايات وليست منخفضة أو عادية ، كما هو الحال في فرط الدريقية. كما أن مستو يات الفوسفات البولية منخفضة في مرض ضخامة النهايات وليست مرتفعة. وان مستو يات الهورمون الدريقي متدنية عادة عند مرضى ضخامة النهايات ، بالرغم من أنها ترتفع أحياناً . و يبدو أيضاً أن هورمون النمو يؤثر على استقلاب فيتامين د وتحو يل ٢٥ ــ هيدروكسي كولي كالسيفيرول الى ١ ، ٢٥ ــ و٢٤ ، ٢٥ ــ هيدروكسي كولي كالسيفيرول [١٦٥،٣٩٧] .

الفايبومات VIPOMAS

من الممكن أن يوجد فرط الكلس الدموي عند المصابين باسهال مائي أو الكوليــرا البنكرياسية ، بسبب افراز بيبتيد متعدد فعال وعائياً من الأمعاء (فيب VIP) vasoactive intestinal polypeptide ، من أورام خلايا غير خلايا بيتا البنكرياسية [٢٧٤] . ويحفز VIP بشدة إفراز الماء والالكترولايت من الأمعاء [٢٣] ، ويحبط افراز الجسترين [٣٦٩] ، و ينشط استحداث السكر gluconeogenesis وفرط السكر الدموي hyperglycemia [٢٢٦،٢٣٧] . و ينتج تسريب من VIP اسهالا مائياً ، وارتفاعاً في تركيز الصوديوم

والبيكربونات في الغائط وزيادة في درجة الحموضة pH [٢٢٦]. ويحدث فقدان البيكربونات في الغائط حماضاً استقلابياً مع فرط الكلور الدموي metabolic acidosis hyperchloremic الذي يميز مرضى الفيبومات. ولكن مستويات الكلس المصلية لا تتغير في أثناء تسريب VIP.

ويجب الاشتباه بورم الجسترين أو الفايبوما عند المصابين بفرط كلس دموي واسهال، ومن ثم يفحص الدم لتحديد الجسترين، وفيب VIP، والبروستجلاندين حتى يتم استبعاد هذين الورمين. وحيث إن ٥٠٪ من الفايبومات خبيثة، فان التشخيص المبكر ربما أدى الى تحسين نسبة البقاء.

زيادة تناول الكالسيوم ومنتجات الحليب

Excessive ingestion of calcium and milk products

لقد وضع تعبير متلازمة الحليب القلوي milk-alkali syndrome في عام ١٩٤٩ عندما وصف بيرنيت Burnet وزملاؤه[٦٦] ظواهره التقليدية وهي: فرط كلس دموي بدون فرط كلس بولي أو قصور فوسفات دموي، وفوسفاتير قلوي عادي، وازوتيميا، وقلاء alkalosis، وكلاس يظهر كاعتلال قرني مخطط، وتحسن بعد اجتناب الحليب والقلويات. ومنذ ذلك التقرير، تم وصف عدة أنواع من المتلازمة[٧٥،٢٩٣،٣٤٠]. وتمثل متلازمة الحليب القلوي استمراراً مزمناً لحالة حادة. ففي المتلازمة الحادة تنعكس التغيرات الكيماوية الحيوية بسرعة، في غياب تكلس الأنسجة الرخوة. ومن الممكن وجود تكلس في الأنسجة الرخوة واعتلال قرني شريطي في الحالات المتوسطة، حيث تنصرف الأعراض والتغيرات الكيماوية الحيوية بسرعة أقل من الحالات الحادة ولكن بشكل تام أكثر من الحالات المزمنة[١١٠،٣٤٠]. الا أن التغيرات الكيماوية الحيوية، مثل الهبوط الكلوي المزمن، لا يمكن عكسها في كثير من الحالات المزمنة. ومن الصعب بل من المستحيل بالفعل تمييز حالة متلازمة الحليب القلوي النادرة من فرط الدريقية الأولي أحياناً[٧٥]. ويمكن للاضطرابين أن يتزامنا أيضاً. وبالفعل ثبت فيما بعد أن لدى واحد من المرضى الستة الذين تم وصفهم في المقالة الأصلية التقليدية لبيرنيت وزملائه[٦٦]، غدداً دريقية مرضية[١١٦].

وبالرغم من حدوث أعراض متشابهة مثل الغثيان، والقيء، وفقدان الشهية، والضعف، والوسن، والصداع، وتغيرات عقلية لدى جميع المصابين بفرط الكلس الدموي،

فان التغيرات الكيماوية الحيوية التقليدية في متلازمة الحليب القلوي تشمل فرط كلس دموي بدون فرط كلس بولي أو فرط فوسفات دموي مع مستوى منخفض من الهورمون الدريقي في المصل. ومع ذلك، يوجد أحياناً لدى مرضى متلازمة الحليب القلوي مستوى فوسفور مصلي في أدنى المدى العادي، ومستوى كلس بولي مرتفع ضمن المدى العادي، ومستوى عال غير متناسب، بل مرتفع من هورمون الدريقية المصلي [٧٥]. ومن الظواهر العديدة التي تساعد في تفريق هذه المتلازمة عن فرط الدريقية الأولي: القلاء بوجود الأزوتيميا، وتاريخ لتناول مزيد من الكلس والقلويات، والاستجابة الى التنظيم الغذائي. وتختفي الأعراض والتغيرات الكيماوية الحيوية في المتلازمة الحادة خلال ساعات الى أيام بعد الانقطاع عن تناول الكلس الكثير، بينما تحتاج الى ما يقارب ستة أشهر في الحالة المزمنة قبل أن يصبح المريض سوي الكلس الدموي، وربما لم يكن عكس التغيرات الكلوية ممكناً. وآلية فرط الكلس الدموي عند مرضى متلازمة الحليب القلوي ليست مفهومة تماماً، ولكنها تشمل زيادة استهلاك الكالسيوم وامتصاصه، وانخفاض تفريغه [١١٩، ٣٥٦، ٣٨٤].

انسمام فيتاميني د وأ Vitamin D and A intoxication

من الممكن أن يسبب استهلاك كمية كبيرة من فيتامين د ونظائره وفيتامين أ فرط الكلس الدموي [١٦٤، ٢٠٧]. ويحدث انسمام فيتامين د زيادة ارتشاف العظم وزيادة امتصاص الكلس من الأمعاء [٢٠٤]. وتشمل الظواهر السريرية اضطرابات عقلية، وضعفاً، وتعباً، ونقصان وزن، وتحصياً وكلاساً كلوياً، وفقر الدم، وانخفاض القدرة على تفريغ حمل حمضي بسبب انخفاض انتاج الأمونيا في النبيبات الكلوية [١٥، ١٥٨، ١٧٢]. ومعظم هذه الأعراض تماثل تلك التي يعاني منها مرضى فرط الدريقية الأولي ومتلازمة الحليب القلوي، لذلك يجب أخذ هذه التشخيصات بعين الاعتبار، ومن هنا تبرز أهمية التاريخ المرضي المتعلق بزيادة مدخول الفيتامينات.

وتقدر الحياة النصفية البيولوجية لفيتامين د عند الانسان بثلاثة أشهر [٢٧١، ٤٤٣]. والوقت اللازم لعودة فيتامين د الى المستويات المصلية العادية هو شهران الى ثلاثة أشهر، وقد تحتاج الى ما يصل الى ٢٢ شهراً [٣٩٠]. فاذا اشتبه بانسمام فيتامين د المفتعل، يمكن طلب مقايسات ربط تنافسية competitive binding assays لفيتامين د، التي تكشف ما إذا كان هناك كميات كبيرة من فيتامين د أو مستقلباته في الدورة الدموية [٣٦، ١٨٦]

ومن الأسباب التي جعلت استعمال ١، ٢٥ ـ ثنائي هيدروكسي كولي كالسيفيرول (روكاترول) دارجاً في معالجة قصور الكلس الدموي هو أن فرط الكلس الدموي وفرط الكلس البولي الناتج عن شطط المعالجة يتم تصحيحهما خلال أيام قليلة بعد ايقاف العلاج [٢٢٧].

و يسبب انسمام فيتامين د عند الحيوانات الحوامل خللا في نمو الأجنة وتضيقاً فوق الصمام الأبهري، وزيادة في نسبة المراضة والوفاة الجنينية [١٧٠، ٤٢٨]. و يبدو أن الرضع حساسون بدرجة أكبر الى انسمام فيتامين د. فقد تؤدي الزيادة المتواضعة من فيتامين د الى تصلب عصيدي منتشر dissiminated atherosclerosis، وتضيق فوق الصمام الأبهري، وحماض كلوي، وفرط كلس دموي مزمن عند الرضع [٢٦١].

ويمكن تمييز المصابين بانسمام فيتامين د عادة، عن مرضى فرط الدريقية الأولي بالتاريخ المرضي، وبمستويات الفوسفات العادية أو المرتفعة وبمستويات فيتامين د المرتفعة وهورمون الدريقية المنخفضة في المصل. وتشمل المعالجة الاماهة والستيرويدات، اذ تكبح الأخيرة امتصاص الكلس المرتفع من القناة الهضمية.

وانسمام فيتامين أ سبب غير شائع لفرط الكلس الدموي، الا أنه يمكن أن يكون خطيراً. ويحدث عند الذين يلتهمون ٥٠٠٠٠ وحدة دولية من فيتامين أ أو أكثر يومياً لمدة طويلة من الزمن. والحصة الموصى بها يومياً كما حددتها ادارة الغذاء والدواء FDA في هذا الوقت هي: ٥٠٠٠ وحدة دولية يومياً [١٦٤، ٢٣١]. وتشمل الظواهر السريرية ألماً في البطن، وغثياناً، وقيئاً، ودواماً dizziness، وضعفاً، وجفافاً في الأغشية المخاطية، ووسناً، وهيوجية، وتكلسات في السمحاق periosteum [٦٧].

والآلية الصحيحة لحدوث فرط الكلس الدموي بسبب فرط فيتامين أ ليست معروفة. وتوحي الدلائل التجريبية والسريرية بأن فرط فيتامين أ يسبب ارتشافاً مرتفعاً ناقضاً للعظم، أو احباط بناء العظم، أو كليهما [٩٢]. ويحدث تكلس سمحاقي لدى بعض المرضى بعد التعاطي المزمن، وتحدث كسور في عظام الفئران الطويلة نتيجة زيادة ارتشاف العظم [٢٦]. وقد نتج عن وضع اسيتات فيتامين أ vit. A acetate مباشرة على مستنبتات الأنسجة، ارتشاف موضعي في العظم [٢٥]. والغدد الدريقية عادية في فرط فيتامين أ، الا أن تناوله المزمن يحدث تلفاً خلوياً كبدياً، وتلفاً كبدياً يشبه التشمع، مع فرط ضغط وريدي

بوابي portal hypertension ، وحبن ascites [٣٦٨] .

و يتميز فرط فيتامين أ عن الأسباب الأخرى لفرط الكلس الدموي بتاريخ مرضي عن تناوله الكبير ووجود مستو يات عالية من فيتامين أ بواسطة مقايسة مناعية شعاعية وفحوصات مهام كبدية شاذة وزيادة مستوى الفوسفاتيز القلوي وزيادة مستو يات الكلس البولية وتكلسات سمحاقية ومستو يات عادية من الهورمون الدريقي. و يصبح الكالسيوم المصلي عند معظم المرضى عادياً خلال بضعة أيام بزيادة الاماهة ، أو استجابة الى الستيرو يدات [١٦٤] . و ينصرف التكلس السمحاقي خلال عدة أشهر أيضاً .

زيادة مدخول الأدو ية Excessive intake of medications

ينتج عن اعطاء كمية كبيرة من مدر الثيازايد انخفاض في تفريغ الكلس البولي وفرط كلس دموي [٣٣٦] . و يزداد مستوى الكلس المصلي عادة عند الأشخاص العاديين في اليوم أو اليومين الأولين فقط في أثناء فترة نضوب حجم السائل خارج الخلوي ، بينما يستمر فرط الكلس الدموي لدى المصابين بمرض عظمي يمتاز بنسبة اعادة دوران عالية كما يحدث في فرط الدريقية ، وفي قصور الدريقية المعالج بفيتامين د ، أو في تخلخل العظم المبكر juvenile osteoporosis [١٣٦،٣٢٥،٣٢٧] .

وتسبب ارتفاعات مستوى الكلس المصلي المؤقتة احباط افراز هورمون الدريقية عند الأشخاص العاديين ؛ وعليه يعود الكلس المصلي الى المستوى العادي [٣٣٦] . ولكنه ، عندما أعطي هورمون دريقي من منشأ خارجي مع الثايزايد الى الأشخاص العاديين ، أصبح فرط الكلس المؤقت الناتج عن تركيز الدم دائماً . وقد أوحت هذه الدراسة وغيرها [٥٨،١٣٦،٣٢٥،٣٢٧] وليست كلها [٤١٠] أن فرط الكلس الدموي يحدث فقط عند المصابين بشذوذ دائم في افراز هورمون الدريقية ، وعند المصابين بنشاط مرتفع من ارتشاف العظم ، مع أو بدون ارتفاع مستو يات الهورمون الدريقي . لذلك ، يمكن أن يعزى تأثير الثايزايد الى قدرته على احباط تحرير الكلس من العظم إضافة الى قدرته على خفض تفريغ الكلس البولي . وفي احدى الدراسات وجدت غدد دريقية مرضية عند ١٤ مريضاً من عشرين لوحظ عندهم فرط كلس دموي محدث بالثايزايد ، وأجريت لهم جميعاً معالجة جراحية فيما بعد [٨٧] .

لذلك يجب الاشتباه بوجود فرط الدريقية لدى المصابين بفرط الكلس الدموي

الذين يتناولون أدو ية الثايزايد. ومن ناحية عملية، اذا كان لدى مريض يتناول مدراً يحتوي على ثايزايد، فرط كلس دموي، فهو أو هي إما مصاب بفرط الدريقية أو باضطراب يسبب زيادة في اعادة دورة العظم. والمريض الوحيد الذي يمكن متابعته باطمئنان هو الذي ليست لديه أعراض و يصبح سوي الكلس الدموي بعد ايقاف الثايزايد.

وقد تمت ملاحظة فرط الكلس الدموي لدى المرضى الذين يتناولون الليثيوم[٨٥]. و يبدو أن الليثيوم يغير نقطة الارتكاز بين الكالسيوم وهورمون الدريقية. فالمرضى الذين يتناولون الليثيوم مشابهون للمرضى الذين يتناولون الثيازايد، لأن أوراماً دريقية وجدت عند مجموعة مختارة ممن يتناولون الليثيوم الذين تعرضوا للجراحة على الغدد الدريقية. وهؤلاء المرضى يشبهون الذين يتناولون الثايزايد أيضاً لأنهم يصبحون أسو ياء الكلس في الدم بعد ايقاف الليثيوم. الا أن فرط الكلس الدموي يرجع اذا أعيد اعطاء الليثيوم[٣٦٦].

وقد ذكر وجود فرط الكلس الدموي عند المصابات بسرطان الثدي اللا تي يعالجن بالاستروجين أو بمضادة الاستروجين (التاموكسافين)[١١٧]. و بالعكس، يختفي فرط الكلس الدموي الطفيف أحياناً عند السيدات بعد سن الاياس عندما يعالجن بالاستروجين[١٧٣].

الأمراض الحبيبومية Granulomatous diseases

ان الغرناو ية sarcoidosis سبب مهم لفرط الكلس الدموي وفرط الكلس البولي لأنه يشبه فرط الدريقية الأ ولي[٧٧،٤٢٢]. ويحدث فرط الكلس الدموي قليلا (٢٪) أو كثيراً (١٠٪ ـــ ٣٠٪) عند المصابين بالغرناو ية، ومن الممكن أن تتزامن الحالتان[٢١٤،٣٥٢]. وتشبه التغيرات الاستقلابية في الغرناو ية تلك التغيرات الموجودة في انسمام فيتامين د. فهناك زيادة في امتصاص الكلس من القناة الهضمية وزيادة في اعادة دورة العظم وارتشافه[٣٤،١٩٧،٢٠٦]. و بالرغم من أن المستو يات البلازمية لنشاط فيتامين د (النشاط المضاد للرخد antirachitic activity) و ١، ٢٥ ـــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ عادية عادة عند مرضى الغرناو ية[٣٣،٣٥،٤٥٨]، فان هناك أدلة تدعم وجود خلل في استقلاب فيتامين د. ولقد تم توثيق مستو يات عادية من ١، ٢٥ ـــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ عند أشخاص بلا كلى، أي عند المرضى الذين يفتقدون وجود أنزيم ١ ـــ ألفا هيدروكسيليز اللازم لتكوين ١، ٢٥ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ [٢٤]. وتوحي الحقيقة الأخيرة بشدة

بأن فيتامين د متورط في حدوث فرط الكلس الدموي في الغرناو ية لأن مستو يات ١، ٢٥ــ ثنائي فيتامين د٣ منخفضة عادة عند اشخاص بلا كلى. كما أن نسبة فرط الكلس الدموي عند المصابين بالغرناو ية ترتفع أيضاً بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية أو بعد التعرض للشمس بصورة أكبر[٣٩٦،٤١٩]. ومن ناحية ثانية يحسن عوز فيتامين د حالة فرط الكلس الدموي[١٩٧]. و يصبح جميع مرضى الغرناو ية تقريباً أسو ياء الكلس في الدم استجابة الى الهيدروكورتيزون بينما لا يحصل ذلك عند مرضى فرط الدريقية الأولي. ومستو يات هورمون الدريقية منخفضة عادة عند مرضى الغرناو ية sarcoidosis المصابين بفرط الكلس الدموي الا اذا كان هناك فرط دريقي أولي متزامن.

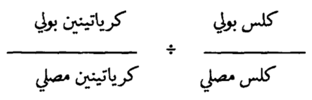
ويمكن أن يكون فرط الكلس الدموي مضاعفة لأمراض حبيبومية مجموعية تشمل داء السل[١،٣٨٦]، وداء البيريليوم[٤٠٩]، وداء المستوبلازما[٤٣٧]، وداء الفطار الكرواني coccidiodomycosis [٢٥٥]. وليس واضحاً اذا ما كان فرط الكلس الدموي في كل الأمراض الحبيبومية شبيهاً لما يحدث عند مرضى الغرناو ية.

فايل ٣٦ ديسك بلاد الشام ٢

فرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد

Benign familial hypocalciuric hypercalcemia (BFHH)

ومن الأسباب الأخرى الهامة لفرط الكلس الدموي هو فرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد[١٦٢،١٩٣،٢٨٦]. وتتميز هذه الحالة بفرط كلس دموي وقصور كلس بولي، ولكن لا يوجد عادة مضاعفات ترتبط بفرط الكلس الدموي. ويجب أخذ التشخيص بعين الاعتبار لدى أي شخص عنده تاريخ فرط كلس دموي عائلي، خصوصاً اذا كان هناك تاريخ فرط كلس دموي متبق بعد استئصال دريقي غير ناجح. ويجب التأكيد على الحصول على مستوى الكلس البولي في جميع المرضى، واحتساب نسبة تصفية الكالسيوم الى تصفية الكرياتنين:



و يوحي مقدار دون ٠١ر٠ بشدة بوجود هذه الحالة، في حين أن النسبة أعلى من ٠١ر٠ في فرط الدريقية الأولي. و يتأكد التشخيص ببيان وجود فرط الكلس الدموي عند أحد أفراد العائلة دون سن ١٠ أعوام، لأنه يندر حتى عند مرضى فرط الدريقية العائلي، حدوث فرط الكلس الدموي قبل سن ١٠ أعوام.

وسبب هذه الحالة غير معروف، و يبدو أن الكلى والغدد الدريقية ليست حساسة الى فرط الكلس الدموي المزمن [٢٨٦]. وقد ذكر أن مستويات المغنيزيوم و ١، ٢٥ — ثنائي هيدروكسي فيتامين د أعلى بعض الشيء منها في فرط الدريقية الأولي [١٩٣،٢٨٦،٤٢٤]. وذكر أن مستويات الهورمون الدريقي عادية أو مرتفعة، وأن الغدد الدريقية طبيعية عادة بالرغم من كون بعضها متنسجاً خلوياً أحياناً [٢٥٣،٤٢٤]. و يبدو أن هذا المرض مرتبط بفرط الدريقية الأولي، لأنه غالباً ما يوجد لدى والدي الأطفال المصابين بفرط دريقي وليدي [٢٨٥]. والعمر المتوقع للأشخاص المصابين بهذا المرض عادي عموماً، برغم حصول فرط كلس دموي وليدي و/أو التهاب البنكرياس وهما يهددان الحياة عند البالغين [٤٢٢].

والاعتبار السريري المهم لدى المصابين بفرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد هو أنهم لا يستفيدون من الاستئصال الدريقي أو إعادة استئصاله كقاعدة عامة، إلا اذا كان الاستئصال كاملا [١٦٢،١٩٣،٢٨٦،٤٢٣]. ومع ذلك لا يستدعى في الوقت الحاضر أي علاج لأن معظم هؤلاء المرضى لا يتأثرون بشكل مؤذ من هذا المرض.

التثبيت Immobilization

ان التثبيت سبب آخر لفرط الكلس الدموي. ويحدث هذا عند الأطفال (غالباً الصبيان) من عمر ٩ سنوات الى ١٤ سنة، وعند المصابين بزيادة إعادة دورة العظم مثل مرض باجيت، والأورام، وفرط الدريقية فقط [١٣٥،٣٥١،٤٥٩]. ومن الأفضل الوقاية من فرط الكلس الدموي الناتج عن التثبيت، وأحياناً يصعب تفريقه عن فرط الدريقية الأولي ويمكن أن يكون خطراً على الحياة [٨،١٩٨].

ويجب تغيير وضع المرضى المثبتين نتيجة الاصابة كثيراً لأن وقوفهم مهم . ويجب تجنب التثبيت أيضاً لدى مرضى فرط الكلس الدموي الذي ينتج عن أورام خبيثة ، ويجب ألا يشجعوا على الراحة التامة . ومستويات الهورمون الدريقي لدى المصابين بفرط الكلس الدموي الناتج عن التثبيت منخفضة[٤٠٨] ، أو عادية ،[٢١١] ، أو مرتفعة[١٨٩] كما ذكرتها التقارير في أوقات مختلفة .

وتشمل أسباب فرط الكلس الدموي الأخرى النادرة فرط الكلس الدموي الغامض عند الرضع ideopathic hypercalcemia of infancy [٢٢١،٢٣٦،٢٧٩] ، وخطأ مخبرياً ، وهبوطاً كلوياً حاداً مع تحلل العضلات الهيكلية[٢٦٥] ، ونضوب الفوسفات في اليوريميا ، وقصور الفوسفاتيز[٢،١٦٥،٢٤٣] ، والتهاب السمحاق periostitis العام[١٣٠] .

التقييم المخبري LABORATORY EVALUATION

إن فرط الكلس الدموي هو مفتاح تشخيص فرط الدريقية العادي ، بالرغم من أن فرطاً دريقياً سوي كلس دموي ، ونادراً جداً ــ قاصر الكلس الدموي تم وصفهما عند بعض المرضى[٢٣٩،٣٠٧] . و يتأثر مستوى الكلس المصلي بالبروتينات المصلية (خصوصاً الألبيومين المصلي) و بالصوديوم المصلي و بتركيز الهيدروجين . وفي معظم المختبرات ، يتراوح الكالسيوم العادي في المصل بين ٥ر٨ الى ٥ر١٠ مغم / ١٠٠ مل ، بينما يتراوح في بعض المختبرات من ٥ر٨ و ١ر١٠ مغم/ ١٠٠ مل . وعموماً ، يجب التأكد من قراءة مستوى الكلس العالية المنفردة باعادة القياس وتفسيره بعد تصحيحه بالنسبة لربطه مع الألبيومين . وإن تركيز الكلس البلازمي عند النساء أقل منه عند الرجال ؛ إلا أن تركيز الكلس عند النساء يزداد بالتدريج بعد سن الثلاثين بالرغم من انخفاض الألبيومين في المصل ، بينما ينخفض تركيز الكلس عند الرجال بتقدم العمر[٢٣٢] . و يوجد لدى ٧٥٪ من مرضى فرط الدريقية الأولي فرط كلس بولي (تفريغ كلس بولي أكثر من ٣٠٠ مغم يومياً عند الرجال و ٢٥٠ مغم يومياً عند النساء) ، وقد يكون تركيز الكلس البولي ، بالرغم من ذلك ، عادياً أو منخفضاً أيضاً[٣٣٠،٣٤٣] .

و بالفعل يجب أن يجرى لجميع مرضى فرط الكلس الدموي المجهول السبب فحوصات الدم الآتية : فحص الفوسفور ، والهورمون الدريقي ، والكلوريد ، والفوسفاتيز القلوي ، والحمض البولي ، والكرياتينين ، وسرعة التثفل ، إضافة الى البروتينات المصلية ،

والكتروفوريسيس أو الكتروفوريسيس مناعي للبروتينات البولية، وصورة صدر شعاعية، وصورة حو يضة وريدية IVP أو صورة شعاعية للأنسجة الرخوة في البطن، وتحليل بول، وكلس بولي خلال ٢٤ ساعة (الجدول ٧ ــ ٣).

الجدول ٧ ـ ٣

الفحوصات المخبرية المستعملة في التشخيص التفريقي لمرض فرط الكلس الدموي

فحوصات عامة			فحوصات متخصصة
المصل	البول	الأشعة	
كالسيوم	تحليل البول	الصدر	١، ٢٥ ثنائي هيدروكسي فيتامين د
فوسفور	كلس في ٢٤ ساعة	صورة حو يضة	كبت بالهيدروكورتيزون
كلوريد		صورة أنسجة للبطن	
هورمون دريقي			أحادي فوسفات الأدينوزين البولي أو الكلـوي
فوسفاتيز قلوي			ارتشاف الفوسفات النبيبي
البروتين الكلي			صورة شعاعية لليدين ذات درجة صناعية
البيومين			خزعة عظم
الكتروفوريسيس			
الحمض البولي			
مكداس الدم			
سرعة التثفل			
يوريا نيتروجين			
كرياتينين			

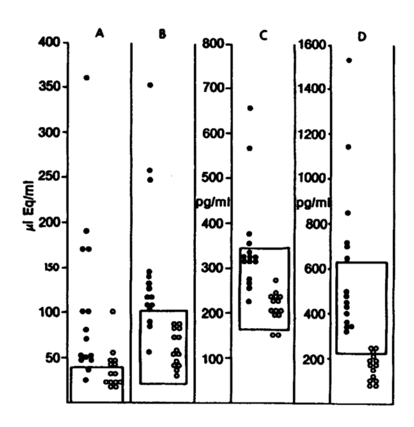
وكان تشخيص فرط الدريقية في السابق يتم باستبعاد الحالات الأخرى التي تسبب فرط الكلس الدموي، و بالرغم من أن هذه الطريقة ضرورية أحياناً، فان معظم فرط الدريقية الأ ولي يشخص بتسجيل ارتفاع في مستو يات كل من الكلس والهورمون الدريقي. إلا أن دراسات عديدة أظهرت أن بالامكان وجود مستو يات عادية من هورمون الدريقية لدى بعض المصابين بفرط الدريقية الأ ولي[٩٦،١٥٤،٣٤٥]. ومن الممكن أيضاً وجود ارتفاع في مستو يات الهورمون الدريقي أحياناً عند مرضى أسو ياء الكلس في الدم مصابين بفرط الكلس البولي الغامض وعند مرضى فرط الكلس الدموي الناتج عن فرط دريقي منتبذ[٩٦،١٠٧،١٥٤،٣٤٥]. و يندر ارتفاع الباراثورمون عند مرضى متلازمة الحليب القلوي[٧٥]، أو عند مرضى الهبوط الكلوي الحاد وتحلل العضلات الهيكلية[٢٦٥]. لذلك من المهم تسجيل

ارتفاع مستويات كل من الهورمون الدريقي والكالسيوم، وأنه لا يوجد لدى المرضى فرط دريقي كاذب أو منتبذ ناتج عن سرطان الرئة، وسرطان الكلية، أو نادراً عن أورام أخرى.

ويجب أن يكون المعالج السريري مطلعاً على مقايسة الهورمون الدريقي التي استعملت بالذات. ففي احدى الدراسات مثلا، أظهرت مقايستان فقط مستويات مرتفعة للهورمون الدريقي عند معظم مرضى فرط الدريقية، عندما ارسلت عينات الدم من ١٥ مريضاً بفرط الدريقية الأولي الى أربعة مختبرات تجارية متوافرة ومختلفة (الشكل ٧ــ ١) [٣٤٥]. وكثير من المقايسات الشعاعية المناعية لهورمون الدريقية ليست جيدة الحساسية. وحقاً لم تظهر الدراسة الأوروبية عن هورمون الدريقية تناسباً بين مستويات الهورمون الدريقي في المختبرات المشاركة [١٥٤]. لذلك يجب أن نلم بمقايسة هورمون دريقي يمكن الاعتماد عليها، واذا تعذر ذلك، يجب استعمال معايير أخرى في تشخيص فرط الدريقية.

وفي مرضى فرط الدريقية المنتبذ الناتج عن سرطانات غير دريقية، تكون مستويات الهورمون الدريقي، في بعض المقايسات، في أعلى المدى العادي أو قليلة الارتفاع، في حين أن مستويات الهورمون الدريقي في فرط كلس دموي متماثل الدرجة وناتج عن فرط دريقية أولي أعلى بكثير (الشكل ٧ــ ٢). ويجب أن يكون مستوى الهورمون الدريقي محبطاً في معظم الحالات غير الدريقية المسببة لفرط الكلس الدموي. وتحتاج مستويات الهورمون الدريقي الى حوالي ١٠ أيام حتى يتم قياسها وهي مكلفة. ومع ذلك يجب طلب مستوى الهورمون الدريقي المصلي لمعظم المرضى الذين لديهم فرط كلس دموي مستمر أو متقطع.

ويحدث انخفاض في مستوى الفوسفور المصلي (أقل من ٢٫٥ مغم / ١٠٠ مل) عند حوالي ٥٠٪ من مرضى فرط الدريقية، واذا وجد لدى مريض بفرط الكلس الدموي فانه يوحي بأن لديه فرط الدريقية. و يكون مستوى الفوسفور المصلي، عند ٣٠٪ آخرين من مرضى فرط الدريقية الأولي، في أدنى المدى العادي. إن قصور الفوسفات الدموي نادر في فرط الكلس الدموي غير الدريقي، باستثناء بعض مرضى فرط الدريقية الكاذب وأولئك المصابين بفرط كلس شديد. فقد يؤدي فرط الكلس الشديد من أي سبب الى انخفاض الفوسفور المصلي بتغيير تناول الفوسفور من قبل النبيبات الكلوية [١٤٣، ١٧٩]. إلا أن ارتفاع مستوى الفوسفور المصلي، بغياب الهبوط الكلوي أو مدخول الفوسفور العالي، يوحي بسبب غير دريقي لفرط الكلس الدموي.

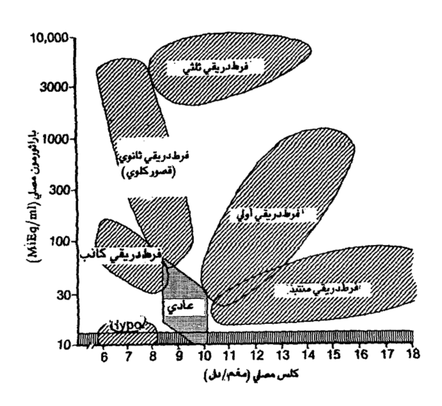


الشكل ٧ ـ ١

مقارنة بين قيم هورمون الدريقية المصلي الفعال مناعياً، في ١٥ مريضاً ثبت وجود فرط الدريقية الأولي عندهم (الدوائر المغلقة) و ١٤ مريضاً عندهم فرط كلسي دموي نتيجة الخباثة (الدوائر الفارغة)، بعد قياسه بأربع مقايسات تجارية مختلفة. (تبين المستطيلات المدى العادي لكل مقايسة). ولامكانية وقوع قيم هورمون الدريقية ضمن المدى العادي عند مرضى فرط الدريقية، يجب أن نكون على دراية بالمقايسة التي استعملت بالذات.

.(From Raisz, L.g., et al.:Ann. Intern. Med.91:739,1979)

و يرجح فرط الكلور الدموي (كلوريد > ١٠٧ mEq / لتر) تشخيص فرط دريقي أولي عند مصاب بفرط الكلس الدموي. ومستو يات الكلور المصلية مرتفعة عند ٤٠٪ من مرضى فرط الدريقية الأولي، و يكون عند ٤٠٪ آخرين في أعلى المدى العادي (كلور > ١٠٢ mEq /ليتر)[٤٦٥]. و يسبب الهورمون الدريقي انخفاضاً في ارتشاف البيكر بونات في النبيبات الدانية، مما يسبب زيادة في ارتشاف الكلور وحماضاً نبيبياً كلو ياً مع فرط الكلور الدموي. وتوحي نسبة الكلوريد الى الفوسفور اذا كانت ٣٣ أو أعلى، بشدة بأن لدى المريض فرطاً دريقياً[٣٥٠]. ومن ناحية أخرى، يوحي القلاء الاستقلابي بالخباثة، والغرناو ية، ومتلازمة الحليب القلوي، أو انسمام فيتامين د.



الشكل ٧ ـ ٢

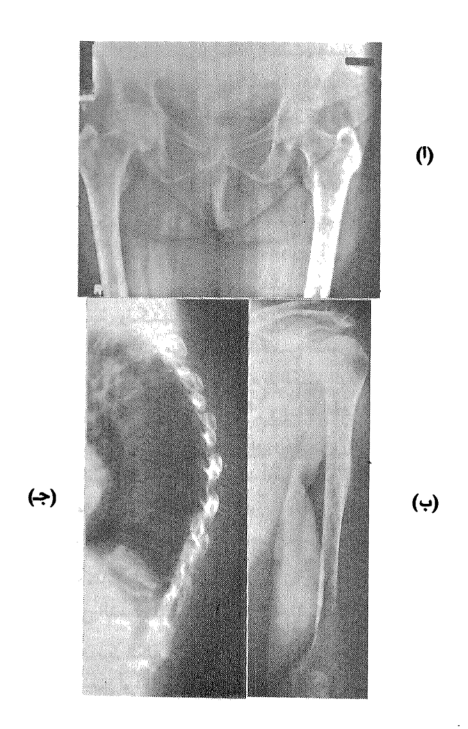
مستويات الكلس المصلي مقابل مستويات هورمون الدريقية. ترتفع مستويات الكلس المصلي بالنسبة الى هورمون الدريقية المصلي عند مرضى فرط الدريقية الأولي. وفي مريض فرط الكلس الدموي غير الدريقي، يجب أن يكون مستوى هورمون الدريقية منخفضاً. وفي مرضى فرط الدريقية المنتبذ، يجوز أن يكون مستوى هورمون الدريقية في أعلى المدى العادي أو قليل الارتفاع، ولكن قيمته أقل بكثير من قيمته عند مرضى الدريقية الأولي ولديهم فرط كلس دموي متماثل. (بإذن من د. كلود د. أرنولد).

ومستويات الفوسفاتيز القلوي مرتفعة لدى حوالي ١٠٪ من مرضى فرط الدريقية الأولي. وارتفاع الفوسفاتيز القلوي ينبىء جيداً عن زيادة نشاط العظم والتهاب العظم الليفي المتكيس[١٢٧]. وتزداد مستويات الهيدروكسي برولين أيضاً لدى هؤلاء المرضى[٢٤١]. وتزداد مستويات الفوسفاتيز القلوي أيضاً لدى المصابين بالخباثة والنقيلات العظمية، ومرض باجيت، والغرناوية التي تشمل الكبد، وفرط الدرقية، وانسمام فيتامين أ[٣٤٣]. وعندما يكون الفوسفاتيز القلوي مرتفعاً، يجب إجراء صور شعاعية عادية لليدين، خصوصاً لمرضى نوبة فرط الكلس الدموي داخل المشافي. فان الفوسفاتيز القلوي مرتفع عند هذه المجموعة من المرضى بالمقارنة مع مرضى فرط الدريقية الأولي عموماً، وصورة اليدين الشعاعية عندهم كثيراً ما تكون ايجابية. و يتأكد تشخيص فرط الدريقية الأولي باثبات

ارتشاف تحت السمحاق subperiosteal resorption في كل الحالات بالفعل، و بذلك يمكن البدء بالمعالجة الجراحية المستعجلة بعد اماهة المريض بقوة ومعالجته بالمدر فيروسيمايد (لازيكس). واذا لم يكن هناك دليل على ارتشاف تحت السمحاق وزيادة في مستو يات الفوسفاتيز القلوي، يجب أخذ أسباب فرط الكلس الدموي الأخرى مثل الخباثة بعين الاعتبار. فمرض الخباثة أكثر مرض شائع يسبب فرط الكلس الدموي الشديد. ولدى أكثر من ٨٠٪ من مرضى فرط الكلس الدموي المرتبط بالخباثة نقيلات عظمية ظاهرة بالصور الشعاعية[٢٩٧]. و يساعد في تعيين منشأ ارتفاع مستوى الفوسفاتيز القلوي في المصل، فحوصات مهام الكبد التي تشمل مستو يات ٥ ــ نيوكليوتيديز أو أمينو بيبتيديز اللوسين 5-nucleotidase or leucine aminopeptidase (وهذه أنزيمات كبدية وليست عظمية). ومن النادر أن تظهر الصور الشعاعية لليدين والترقوة القاصية، أو الصفيحة الجافية lamina dura تغيرات هيكلية اذا كان مستوى الفوسفاتيز القلوي عادياً. فان طلب هذه الفحوصات ليس مجدياً من ناحية اقتصادية.

ويجب قياس تركيز البروتين المصلي في مرضى فرط الكلس الدموي لأن حوالي ٨ر٠ مغم من الكالسيوم مرتبط بكل غم من البروتين[٣٤٢]. فقد يكون مستوى الكلس المؤين في الحقيقة عادياً عند المرضى الذين لديهم مستو يات مرتفعة من الألبيومين المصلي مع فرط كلس دموي طفيف. وبما أن الكلس المؤين هو الكلس الفعال فسيولوجياً، فمن الواجب تعديل تعريف فرط الكلس الدموي ليعكس تركيز البروتينات المصلية. ويجب اجراء الكتروفوريسيس للبروتينات المصلية والبولية للبحث عن فرط جاما جلو بيولين دموي يوحي بورم نقوي متعدد multiple myeloma، عند الذين يشكون من آلام عظمية، وفقدان وزن، أو اذا لم يكن تشخيص الفرط الدريقي الأ ولي أكيداً. وقد تم وصف زيادة النسائل المتعددة polyclonal في البروتينات المصلية عند مرضى فرط الدريقية الأ ولي، ولكن ذلك نادر جداً[٣٧٥]. وتظهر الصور الشعاعية للعظام، خصوصاً للمواقع المؤلمة، الآفات النموذجية للورم النقوي المتعدد في كثير من المرات (الشكل ٧ ــ ٣).

و يزداد مستوى الحمض البولي عند كثير من مرضى فرط الدريقية الأ ولي[٣٠٠]. و يوجد لدى ٥٪ منهم فقر الدم، و يوجد لدى بعضهم هبوط كلوي طفيف، الا أن لدى معظمهم حماضاً acidosis، وسرعة تثفل طبيعية في العادة، ومستو يات ١، ٢٥ ــ ثنائي



الشكل ٧ ـ ٣

صورة شعاعية لامرأة عمرها ٦٦ عاماً تعاني من فرطكلس دموي وورم نقوي متعدد، مبينة آفات انحلالية مخرمة ومتعددة، بأشكال غير منتظمة وأحجام مختلفة في عظام الفخذ والحوض (أ) وعظمتي العضد (ب). و يشمل الاعتلال العظمي والكسور الانضغاطية جميع الفقرات الصدرية تقريباً وعدداً من الفقرات القطنية (ج) كما هي واضحة ودالة على ورم نقوي متعدد.

هيدروكسي فيتامين د قليلة الارتفاع أو عادية[٩٨،١٥٥] . أما مرضى فرط الكلس الدموي والخباثة، فان سرعة التثفل لديهم مرتفعة في الغالب، ولديهم نسبة عالية من فقر الدم، وغالباً ما يكون عندهم قلاء alkalosis، ومستويات ١، ٢٥ـ ثنائي هيدروكسي فيتامين د عندهم منخفضة في العادة[٤٠٧] . ومن الجدير إجراء صور شعاعية للصدر والكليتين لاستبعاد أكثر ورمين شائعين يسببان فرط كلس دموي غير دريقي، وقياس مستويات الكلس البولية خلال ٢٤ ساعة لاستبعاد فرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد.

واختبار الكبت بالهيدروكورتيزون (٥٠ مغم هيدروكورتيزون عن طريق الفم ٣ مرات يومياً لمدة ١٠ أيام) قيم لدى من يشبته عندهم وجود الغرناوية، وفرط الدرقية، أو انسمام فيتامين د أو أ[١٢٨] . وتنخفض مستويات الكلس المصلية عند هؤلاء المرضى الى المستويات العادية، ولكنها لا تنخفض عند مرضى فرط الدريقية الأولي[١٢٨،٣٤٣] . ويستجيب حوالي ٥٠٪ من مرضى فرط الكلس الدموي المرتبط بالخباثة الى المعالجة بالهيدروكورتيزون[٤٢٠] . وتأثير الكورتيزون على فرط الكلس الدموي في الورم النقوي المتعدد ومتلازمة الحليب القلوي متفاوت[٢٩٠،٤٢٠] . ويساعد اختبار كبت الكورتيزون بصورة خاصة اذا لم يكن الحصول على مستويات الهورمون الدريقي ممكناً، أو لا يمكن الاعتماد عليها، أو اذا كانت النتائج محيرة؛ وقد أوصى بعض الباحثين باستعمال ارتشاف الفوسفات النبيبي أو أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي الكلوي المنشأ[٦١،١٨١] في وضع تشخيص فرط الدريقية الأولي، إلا أن مقايسة الهورمون الدريقي الجيدة تستبعد الحاجة لاستعمال هذه الدراسات ذات الحساسية المتدنية[٢٧٢] .

نوبات فرط الكلس الدموي HYPERCALCEMIC CRISES

ان بامكان فرط الكلس الدموي أن يهدد الحياة اذا وصلت مستويات الكلس الى ١٤،٥ مغم/ ١٠٠ مل أو أكثر. والتشخيص التفريقي هو نفسه بالنسبة الى فرط الكلس الدموي عموماً، ولكن أكثر الأسباب الشائعة لنوبات فرط الكلس الدموي هي: الخباثة، وفرط الدريقية، وزيادة تناول الكلس أو فيتاميني د و أ. وتشمل الأعراض ضعفاً، وغثياناً، وقيئاً، وامساكاً، ونعاساً، وذهولا، وغيبوبة. ويوجد لدى مرضى عديدين تاريخ فقدان للوزن، ووسن، وتوعك. ويجب أن يسجل في التاريخ المرضي فترة الأعراض، والأدوية التي أخذت مؤخراً (مثل مضادات الحمض المحتوية على الكلس، وفيتاميني د و

أ، ومدرات الثيازايد) وأعراض آلام عظمية أو فقدان للوزن. واذا كان فرط الكلس الدموي متسبباً عن فرط دريقي كان هناك نقص في التوتر hypotonia واعتلال قرني شريطي بنسبة أعلى مما يوجد عند مرضى فرط الدريقية ذوي مستويات الكلس المصلي الأدنى. وأورام الدريقية محسوسة لدى حوالي ٤٠٪ من مرضى نوبات الكلس الدموي، واحتمال السرطان الدريقي أكبر[٩٨، ١٠٣، ٢٠٥]. كما أن احتمال وجود مرض دريقي في العظم أعلى أيضاً. وتشمل المعالجة المبدئية:

١. إماهة المريض بمحلول ملحي.
٢. إدرار البول بقوة بواسطة الفيروسيمايد لزيادة تفريغ الكلس في البول.
٣. تحديد سبب فرط الكلس الدموي.
٤. تصحيح انعدام توازن الإلكتروليتات.
٥. تجنب التثبيت.

ومن المهم اجراء فحص بدني جيد يشمل البحث عن اعتلال قرني شريطي وغدة دريقية محسوسة. واذا كان مستوى الفوسفاتيز القلوي مرتفعاً، يجب الحصول على صور شعاعية لليدين؛ فاذا وجد ارتشاف تحت السمحاق، كان لدى المريض فرط دريقي وكان بحاجة الى استئصال دريقي عاجل. و يرجح تشخيص السرطان اذا كانت صور اليدين الشعاعية عادية. وقد تظهر صورة الصدر الشعاعية ورماً رئوياً أولياً. كما يمكن أن تظهر صور البطن الشعاعية تحصياً أو كلاساً كلوياً مما يوحي بفرط دريقي، أو تظهر كتلة كلوية موحية بسرطان الكلية. وقد يتأكد التشخيص باجراء تحليل للبول، وصورة حويضة وريدية IVP، أو تصوير محوري طبقي.

المعالجة الطبية لفرط الكالسيوم المرتبط بالخباثة

MEDICAL MANAGEMENT OF MALIGNANCY ASSOCIATED HYPERCALCEMIA (MAH)

من الممكن عادة معالجة المصابين بفرط الكلس الدموي الطفيف بزيادة مدخول السوائل. و يعالج بعض الأطباء مرضى فرط الدريقية الأولي بالمدر الفيروسيمايد لزيادة خسارة الكلس البولية، و بالفوسفات لخفض مستوى الكلس المصلي، و بالأستروجين عند

النساء لمنع تخلخل العظم بالاقلال من تأثير هورمون الدريقية على العظم [40،173] . وقد ينتج عن هذا العلاج انخفاض مستوى الكلس المصلي، ولكن افراز هورمون الدريقية يزداد عند مرضى فرط الدريقية الأولي. أما مرضى فرط الكلس الدموي المرتبط بالخباثة، فان الكلس المصلي ينخفض عادة اذا استجاب الورم للاستئصال الجراحي أو المعالجة بالأشعة أو الأدوية الكيماوية.

وبعض مرضى فرط الكلس الدموي جفيفون قليلا بسبب الغثيان والقيء والبوال الكبير. ويوصى باماهتهم بمحلول الملح الفسيولوجي (لتر الى ٣ لترات كل ٣ ساعات) [414] . ويفضل محلول الملح على ديكستروز ٥٪ لأن الصوديوم يحفز تفريغ الكلس [242] . ويجب أن تكون الاماهة أكبر وأسرع لمرضى نوبات فرط الكلس الدموي (كالسيوم > ١٤٫٥ مغم/١٠٠ مل). وحالما تعود الكليتان للعمل، يجب إعطاء المدر الفيروسيمايد (لازيكس ٤٠ ــ ٨٠ مغم كل ساعة الى ساعتين). كما يمكن إعطاء ماء بعد نزع اليود منه عن طريق الفم أو بواسطة انبوب أنفي معدي. وغالباً ما ينخفض مستوى الكلس المصلي بمقدار ٣ ــ ٤ مغم / ٢٠٠ مل بعد ساعات معدودة من بدء هذا العلاج. وقد يتم تفريغ أكثر من غم واحد من الكلس في البول خلال ٢٤ ساعة [414] . ولكن هذا التأثير يستمر في أثناء التسريب فقط. ويجب مراقبة مستويات الكالسيوم والإلكتروليتات إضافة إلى وزن المريض، وفحص المغنيزيوم، والضغط التناضحي (الأسموزي) البلازمي لتجنب زيادة الاماهة أو قلتها، وقصور الصوديوم أو فرطه، وقصور البوتاسيوم أو المغنيزيوم. ويجب عدم استعمال مدرات الثيازايد مطلقاً في معالجة مرضى فرط الكلس الدموي لأن هذه المدرات تقلل تفريغ الكلس.

وبالاعتماد على سبب فرط الكلس الدموي ومستوى الفوسفات المصلي تقلل الفوسفات غير العضوية (١٥٠٠ مغم في الوريد خلال ٦ ــ ٨ ساعات) الكلس المصلي بسرعة، بمقدار عدة مغم/١٠٠ مل عند انتهاء التسريب، وذلك باحداث ترسب الكلس في العظم بصورة رئيسة [144] . ولكن اعطاء الفوسفات غير العضوي لا يخلو من المضاعفات الخطيرة، لأنه ينتج مستويات تفريغ كلس أدنى، ويزيد ترسب الكلس في مواقع غير عظمية مثل القلب، والرئتين، والكليتين [374] . وقد ذكرت الوفاة نتيجة تكلس الأنسجة الواسع بعد اعطاء الفوسفات في الوريد لمرضى فرط الكلس الدموي [20] .

والمعالجة بالفوسفات عن طريق الفم على شكل حبوب **K-Phos Neutral** بأربع جرعات يومية مجموعها ١٥٠٠ مغم فوسفور عنصري، أو بجرعات تكفي لرفع مستوى الفوسفات المصلي الى أعلى الحدود العادية أو أكثر بقليل (٤ر٥ ـ ٥ر٥ مغم/١٠٠ مل)، تساعد أحياناً، في معالجة مرضى فرط الكلس الطفيف أو المتوسط، الذين لا تسمح حالتهم الصحية بالاستئصال الدريقي، أو الذين يرفضون المعالجة الجراحية [٦٢]. وهذه المعالجة مفيدة خصوصاً في معالجة مرضى فرط الكلس الدموي المرتبط بالخباثة الذين لديهم قصور فوسفات دموي، لأن بالامكان أخذ الحبوب عن طريق الفم في منازلهم. وتحتاج المعالجة بالفوسفات عن طريق الفم الى عدة أيام قبل أن يتحقق أقصى تأثيرله. وتشمل المضاعفات اضطرابات هضمية وتدهوراً في المهام الكلوية [٢٠،٦٢،٣٧٥]. والحقن الاحتباسية **retention enemas** باستعمال **Fleet Phospho-soda** فعالة أيضاً، ومع ذلك يجب قياس المهام الكلوية باستمرار (قياس تصفية الكرياتينين).

والميثراميسين **mithramycin** (٢٥ مغم / كغم من وزن الجسم، في الوريد) مفيد اذا لم يستجب فرط الكلس الدموي الى الاماهة وإدرار البول، خصوصاً عند مرضى الأورام الخبيثة أو فرط الدريقية وفرط الكلس الدموي الشديد. ويحبط الميثراميسين ارتشاف العظم مباشرة و يقلل مستويات الكلس في المصل والبول [١٤٥،٣٩٣]. و بالرغم من أن التأثيرات السمية له ليست شائعة إذا أُعطيت جرعة أو جرعتان منه فقط، فإنّ التأثيرات الجانبية تشمل: قلّة الصفيحات **thrombocytopenia** ، ونخراً خلوياً في الكبد، ونزفاً، وأزوتيميا، وقصور كلس دموي، وزلالاً في البول. وقد يحدث قصور الكلس الدموي خلال ٤٨ ساعة ويستمر أحياناً لعجدة أيام [١٤٥].

وتقلل الكورتيكوستيرو يدات الكظرية مستوى الكلس المصلي بخفض امتصاص الكلس عند مرضى انسمام فيتاميني د و أ، وفرط الدرقية، والغرناو ية. وتحدث الستيرو يدات تأثير إدرار كلسي طفيفاً لدى كل المرضى، وهي تحبط النشاط الورمي، خصوصاً عند مرضى الورم النقوي **myeloma**، والليمفوما، وسرطان الثدي [١٢٥،٤٣٦]. ومن الواضح أن اعطاء الستيرو يدات هو العلاج الأمثل لفرط الكلس الدموي وقصور القشرة الكظرية (مرض أديسون)؛ وأيضاً لمعالجة مرضى انسمام فيتامين د والغرناو ية. وتحدث جرعات كبيرة (٢٠٠ مغم هيدروكورتيزون يومياً) انخفاضاً في الكلس المصلي الى

المستويات العادية عند حوالي ٥٠٪ من مرضى فرط الكلس الدموي المرتبط بالخباثة [٤٢٠]. ولكن الكلس المصلي عند مرضى فرط الدريقية ينخفض الى المستوى العادي عند أقل من ٥٪ من المرضى استجابة الى المعالجة بالكورتيكوستيرويدات [١٢٨، ٤٢٠].

و يقلل زرق الكالسيتونين (٥ر٠ ــ ٥ وحدات MRC / كغم من وزن الجسم / ساعة) مستويات الكلس المصلية خلال ساعات، باحباط ارتشاف العظم وزيادة تصفية الكلس البولية معاً [١٢٥]. ويجب اعطاء الكالسيتونين عادة كل ٣ ــ ٨ ساعات لتجنب الانفلات (وكالسيتونين السالمون أقوى وذو فترة عمل أطول من أي من كالسيتونيني الإنسان والخنزير). وللكالسيتونين تأثيرات جانبية أقل من كل من الفوسفات أو الميثراميسين، ولكنه أقل فعالية من هذين الدواءين في خفض الكلس المصلي الى المستويات العادية. ويمكن استعمال الكالسيتونين عند المصابين بخلل في المهام الكلوية والقلبية الرئوية [٢٢٥].

إن ثنائي كلورميثيلين ثنائي الفوسفونات (كلودرونات clodronate) dichloromethylene diphosphonate مركب جديد فعال في إحباط ارتشاف العظم غير المنبه الذي يحفزه الهورمون الدريقي. كما يحبط أيضاً ارتشاف العظم الذي تحفزه الأورام في نظام مستنبت من أنسجة الجراذين [١٧٤، ٢٢٣، ٣٥٥]. و يُحبط الكلودرونات ارتشاف العظم من عظام مرض باجيت وغيره عند الانسان [٢٩٦]، و يبدو أنه مفيد في معالجة فرط الكلس الدموي والبولي عند المصابين بمرض عظمي نقيلي*. وعندما أُعطي الكلودرونات في الوريد (٣٠٠ مغم في ٣ مل محلول ملحي معقم أو ١٢٠٠ مغم مرتين باليوم) الى مرضى فرط الكلس الدموي المرتبط بالخباثة، انخفضت مستويات الكلس المصلية حوالي ١٠٪ خلال بضعة أيام، وكان هناك تحسن في توازن الكلس. وعند إيقاف الكلودرونات ارتفعت مستويات الكلس المصلية ثانية الى مستوياتها قبل العلاج خلال بضعة أيام [٢٢٤]. و بالرغم من ضعف امتصاص ثنائي الفوسفونات من القناة الهضمية، فهناك تقارير على أنها فعالة عن طريق الفم في معالجة فرط الكلس الدموي المرتبط بالخباثة. وليست هذه هي الحالة دائماً للأسف، فثنائي الفوسفونات فعال أكثر عندما يعطى في الوريد [٢٢٤، ٣٨٧]. ولم تكن هناك مضاعفات في هذه الدراسات [٢٢٤، ٣٨٧].

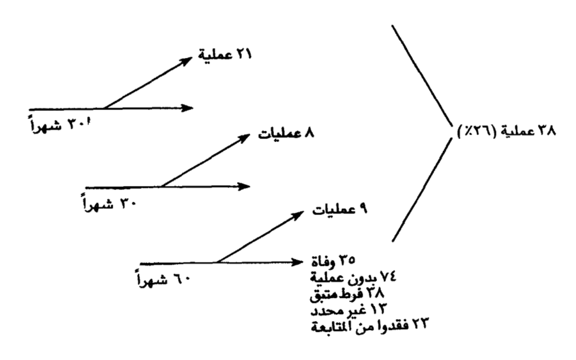
* انظر المراجع ٨١، ١٤٨، ٢١٣، ٢٢٢، ٢٢٤.

وبالرغم من فعالية هذه العوامل في بعض مرضى فرط الكلس الدموي، فمن الممكن أن يفشل مرضى آخرون، وبخاصة المصابون بالخباثة، في الاستجابة لأي من هذه الأدوية. وتتحقق حالة سوي الكلس الدموية عند معظم المصابين بفرط الكلس الدموي المرتبط بالخباثة؛ ومع ذلك لديهم تكهن prognosis سيء بسبب مرضهم الضمني، ومعظمهم يموتون خلال ٦ أشهر[٢٢٤]. ولدى معالجة مريض نوبة فرط الكلس الدموية عموماً، تستعمل الاجراءات البسيطة أولا، مثل الاماهة وإدرار البول، ويستعمل بعد ذلك إما الميثراميسين، والكالسيتونين، أو الديفوسفونات. وقد يكون ضرورياً استعمال الديالسيس (صفاقي أو دموي) في بعض الأحيان، ويفيد مرضى الأزوتيميا بالذات؛ ومع هذا يندر أن تستدعي الحاجة اليه[١٢٥].

فرط الدريقية بدون أعراض مع فرط كلس دموي طفيف

ASYMPTOMATIC HYPERPARATHYROIDISM WITH MINIMAL HYPERCALCEMIA

يشخص في هذه الأيام مرضى عديدون لديهم فرط دريقي أولي دون أعراض مع فرط كلس دموي طفيف أو متقطع. فهل يحتاج هؤلاء المرضى الى معالجة جراحية؟ وهل يستفيدون من الاستئصال الدريقي؟ ففي مايو كلينيك تابع بيرنيل، وشولز، Purnell, scholz، وزملاؤهم[٣٤١،٣٤٢،٣٧٧] ١٧٤ مصاباً بفرط دريقي طفيف لمدة ١٠ أعوام. وكان مستوى الكلس المصلي لدى جميع هؤلاء المرضى أقل من ١١ مغم/دل في البداية (مع خطورة نوبة فرط كلس دموي ضئيلة)، وكان مستوى الهورمون الدريقي مرتفعاً (مؤكداً تشخيص فرط دريقي أولي)، ولم يكن هناك مرض عظمي واضح أو مرض كلوي ذو نشاط استقلابي، وكانوا جميعاً مستعدين للمتابعة. وبعد ١٠ سنوات من بداية هذا البحث، حدثت لدى ٣٨ من هؤلاء المرضى (٢٢٪)، بعض المضاعفات التي استحقت الجراحة أو اهتمام الطبيب، مما أدى الى معالجتهم بالاستئصال الدريقي. وقد توفي ٣٥ مريضاً (٥٠٪ من مضاعفات وعائية و٢٠٪ من فرط ضغط الدم)[٣٤١،٣٤٢،٣٧٧]، ولم تجر أية جراحة لـ ٧٤ مريضاً، وكان هناك مرض مستمر لدى ٣٨ مريضاً، ومرض متوسط وفرط دريقي مشكوك بأمره لدى ١٣ مريضاً، وانقطع ٣٨ مريضاً أو امتنعوا عن فحوصات المتابعة. ويمكن تفسير المعلومات في هذه الدراسة بعدة طرق. أولا، أجريت الجراحة لـ ٣٨ (٢٢٪) من أصل ١٧٤ مريضاً خلال فترة ١٠ سنوات لأن بعض مضاعفات المرض حدثت لهم. ومن



الشكل ٧ ـ ٤

التاريخ المرضي الطبيعي لمرضى فرط الدريقية الأولي الطفيف. فقد احتاج ٣٨ من مجموع ٧٦ مريضاً بفرط الدريقية المثبت ومتوافرين للمتابعة، إلى استئصال دريقي. بتصرف من

(Scholtz, D.A., and Purnell D.C.: Mayo Clin.Proc. 56:473,1981)

بين ٧٦ مريضاً بقوا على قيد الحياة ومتوافرين للدراسة بعد ١٠ سنوات، حدث لدى ٣٨ منهم (٥٠٪) بعض المضاعفات من هذا الاضطراب (الشكل ٧ ــ ٤). وبما أن فرط ضغط الدم شائع أكثر عند مرضى فرط الدريقية وأن بعض المرضى يصبحون أسوياء ضغط الدم بعد المعالجة الناجحة بالاستئصال الدريقي، كان احتمال تجنب بعض الوفيات بين هؤلاء المرضى ممكناً لو عولجوا جراحياً بنجاح [٢٧٠، ٣٧٧].

وتساءل كابلان Kaplan وزملاؤه[٢٢٩] عما اذا كان بامكان مرضى فرط الدريقية دون أعراض، أن يستفيدوا استقلابياً من الاستئصال الدريقي. فقد قارنوا التأثيرات الاستقلابية لفرط الدريقية عند ستة أشخاص دون أعراض، مع سبعة مرضى بفرط دريقي عرضي، قبل الاستئصال الدريقي وبعده. فقبل الاستئصال الدريقي، كان لدى أربعة من المرضى الستة المصابين بفرط دريقي أولي دون أعراض، فرط اليوريسيميا وانخفاض في كثافة العظم كما أظهرها امتصاص فوتون يود ١٢٥، بالرغم من وجود فحوصات شعاعية عادية للعظم، وكانت مستويات الفوسفاتيز القلوي، عند جميع المرضى الستة، عادية في

الدم. وكان هناك انخفاض داخلي المنشأ في تصفية الكرياتينين (أقل من ٦٥ مل / دقيقة) عند اثنين من هؤلاء المرضى الستة. وعاد، بعد الاستئصال الدريقي، الكلس المصلي، وأحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي، والهورمون الدريقي الى المستويات العادية، عند خمسة من المرضى الستة دون أعراض. و بعد عام، ازدادت كثافة العظم قليلا لدى جميع المرضى دون أعراض، وانخفض الكلس البولي عند الجميع وأصبح عادياً عند خمسة منهم، وتحسنت المهام الكلوية عند ثلاثة من المرضى الستة. وانتهى المؤلفون الى أن مرضى فرط الدريقية دون أعراض حصلوا على فائدة استقلابية مثلما حصل عليها مرضى فرط الدريقية العرضي. ويجب أن تشمل المعلومات الأخرى، التي تؤيد الاستئصال الدريقي لمرضى فرط الدريقية دون أعراض، الحقيقة بأن النساء بعد سن الاياس هن فئة المواطنين الأكثر تعرضاً لفرط الدريقية. وهن أيضاً فئة المواطنين الأكثر تعرضاً لحدوث تخلخل العظم osteoporosis. وبما أن فرط الدريقية الأولي سواء أكان بأعراض أم دون أعراض، يؤدي في الغالب الى فرط الكلس البولي، فان هذا المرض يسهم في خسارة العظم، و بذلك يهيىء هؤلاء السيدات لأن يتعرضن لنسبة عالية من الكسور. وحيث أن تفريغ الكلس البولي ينخفض بعد الاستئصال الدريقي، يبدو أن المعالجة الجراحية مستدعاة لهؤلاء المريضات حتى اذا كن دون أعراض [١٩٢، ٢٧٠]. وأظهرت دراسات أخرى من قبل كوجان Cogan وزملائه[١٠٨] أن المهام الفسيولوجية وأنماط تخطيط الدماغ، تحسنت عند بعض مرضى كل من فرطي الدريقية الأولي والثانوي، بعد الاستئصال الدريقي الناجح، وشعر بعض المرضى المتمتعين بصحة جيدة قبل الاستئصال الدريقي بتحسن أكبر بعد الاستئصال الدريقي الناجح[١٨].

وهناك سببان آخران يوجبان معالجة مرضى فرط الدريقية دون أعراض بالاستئصال الدريقي، اذا لم يكن هناك دواع تمنع هذه العملية، واذا توفر جراح متمرس. فالاستئصال الدريقي يزيل مشكلة فرط الكلس الدموي التي يمكن أن تحدث اذا تعرض المريض للقيء وأصبح جفيفاً لأي سبب آخر. كما تبين أن الاستئصال الدريقي ذو جدوى اقتصادية[٢٠٢]. ولا يمكن عكس بعض المضاعفات المرتبطة بفرط الدريقية حالما تتأسس. فمثلا، توفي ٣٦٪ من مرضى فرط الدريقية المعالجين في مستشفى جون هوبكنز خلال ١١ سنة بعد الاستئصال الدريقي الناجح[٣٥٣]. وكان لدى العديد من هؤلاء المرضى خلل في المهام الكلوية، وفرط ضغط الدم، أو التهاب العظم الليفي المتكيس قبل الجراحة. ولقد توفي هؤلاء المرضى بسبب هبوط كلوي متزايد ومرض قلبي وعائي نتيجة فرط ضغط الدم.

ويحدث فرط ضغط الدم أكثر عند مرضى فرط الدريقية، ويمكن شفاؤه بعد الاستئصال الدريقي[١٩٢،٢٠٢]. وكما ذكر هيث Heath وزملاؤه[١٩٢] أن فرط ضغط الدم، اذا عد نتيجة ممكنة لفرط الدريقية، فيمكن أن يقال بصدق إن قلة من المرضى معفون من التأثيرات المحتملة والمؤذية لهذا الاضطراب. لذلك يبدو أن الاستئصال الدريقي يستدعي لمعالجة مرضى فرط الدريقية العرضي و بدون أعراض، إلا اذا كان هناك ما يمنع ذلك. فوجود فرط ضغط الدم، وانخفاض طفيف في تصفية الكرياتينين، وزيادة في إفراغ الكلس البولي، ونقصان في كثافة العظم، أو وجود أعراض سريرية، هي دواع للجراحة، إلا أن الحاجة للمعالجة الجراحية ليست مستعجلة لدى مرضى فرط الدريقية الطفيف أو دون أعراض، لذلك يجب أن يكون التشخيص مؤكداً.

فرط الدريقية سوي الكلس الدموي

NORMOCALCEMIC HYPERPARATHYROIDISM

إن أكثر مريض يشتبه بوجود فرط دريقي سوي الكلس الدموي عنده هو المصاب بتحص كلوي عرضي وفرط كلس بولي. وربما تحدث عند جميع هؤلاء المرضى الحالات الآتية: قصور الألبيومين في الدم، والتهاب البنكرياس، وهبوط كلوي، وزيادة مدخول الفوسفات، وعوز فيتامين د، وقصور المغنيزيوم في الدم، أو خطأ مخبري في فحص عينة الدم.

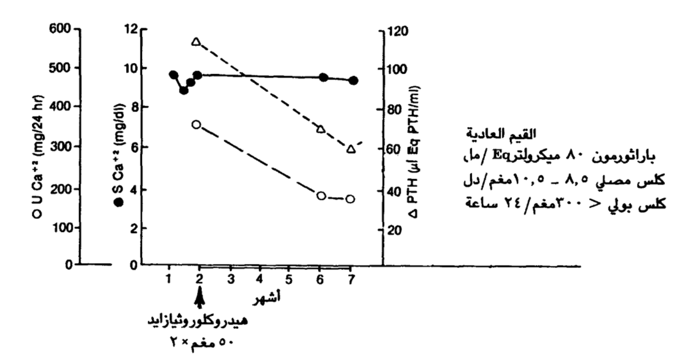
ويجب الحصول على ثلاثة مستويات للكلس المصلي عند مريض تشتبه اصابته بفرط الدريقية الأولي لأن فرط الكلس الدموي يمكن أن يكون متقطعاً[٢٢٠]. ويجب الحصول على مستوى الألبيومين المصلي أيضاً لأن مستوى الكلس المصلي الذي يسجله المختبر هو الكلس الكلي، أي الكلس المربوط بالبروتين. فاذا كان الألبيومين لدى المريض أو المريضة منخفضاً، فمن الممكن أن يكون الكلس المؤين مرتفعاً عنده أو عندها، بالرغم من أن الكلس الكلي لديه أو لديها عادي. والكلس المؤين هو الكلس الفعال بيولوجياً ويجب قياسه اذا أمكن. و ينخفض مستوى الكلس المصلي أيضاً عند المصابين بالتهاب البنكرياس (راجع النقاش حول التهاب البنكرياس)، مما يجعل تقييم مستوى الكلس، بعد شفاء التهاب البنكرياس، ضرورياً عند هؤلاء المرضى. ومستويات الكلس المصلية منخفضة أيضاً لدى مرضى الهبوط الكلوي، والمرضى الذين يتناولون كميات كبيرة من الفوسفات،

ومرضى عوز فيتامين د أو قصور المغنيزيوم في الدم[83،106،267،287] . وهناك سبب آخر لانخفاض الكلس المصلي وهو الخطأ المخبري أو السريري.

ويمكن تشخيص معظم الحالات التي تسبب فرطاً دريقياً سوي الكلس الدموي بتقييم حالة المريض السريرية وعلاماته الجسدية إضافة الى قياس مستويات الألبيومين المصلي، واليوريا نيتروجين في الدم BUN، والكرياتينين، والأميليز، وفيتامين د، والمغنيزيوم. فاذا كانت جميع هذه الفحوصات عادية ــ مثلا، عند مريض بتحصي الكلوة ــ يجب عندئذ قياس مستوى الكلس البولي في عينة ٢٤ ساعة. واذا وجد لدى المريض فرط كلس بولي (كلس بولي أكثر من ٢٥٠ مغم/ ٢٤ ساعة للسيدات أو ٣٠٠ مغم/ ٢٤ ساعة للرجال)، عندها يجب التفكير باحدى ثلاث حالات: فرط كلس بولي امتصاصي، وفرط كلس بولي كلوي، أو فرط دريقي سوي الكلس الدموي. ويجب الحصول على مستوى الهورمون الدريقي في المصل. و يكون مستوى الهورمون الدريقي، عند مريض بفرط الكلس الامتصاصي، محبطاً بسبب زيادة امتصاص الكلس من القناة الهضمية الناتج عن حساسية شاذة لفيتامين د، وهي حالة شبيهة لما يحدث عند مرضى الغرناوية[352] . ومستوى الهورمون الدريقي، عند مريض فرط الكلس الكلوي، مرتفع قليلا لأن الغدد الدريقية تعوض خسارة الكلس في البول[107،461] . فلدى مرضى فرط الكلس البولي الكلوي مستويات مرتفعة من هورمون الدريقية، ويمكن تمييزهم من مرضى فرط الدريقية سوي الكلس الدموي بمعالجتهم بمدر الثايزايد، حيث يصحح مدر الثايزايد فقدان الكلس المرتفع في البول عند مرضى فرط الكلس البولي الكلوي مما يؤدي الى انخفاض الكلس البولي الى المستوى العادي، وارتفاع مستوى الكلس المصلي قليلا ضمن المدى العادي، وانخفاض مستوى الهورمون الدريقي (الشكل ٧ ــ ٥). وعند معالجة مرضى فرط الدريقية سوي الكلس الدموي بالثايزايد، يبقى مستوى الهورمون الدريقي ومستوى الكلس البولي مرتفعين كما يرتفع مستوى الكلس المصلي.

واختبار الحرمان من الفوسفات phosphate deprivation test مفيد أيضاً في تفريق مرضى فرط الدريقية سوي الكلس الدموي عن أولئك المصابين بفرط الكلس البولي الغامض. و يشتمل هذا الفحص على:

١. إعطاء غذاء بسعرات وكلس عاديين وفوسفات محدودة بأقل من ٣٥٠ مغم لمدة ثلاثة



الشكل ٧ ـ ٥

القيم المخبرية لرجل عمره ٦٤ عاماً بعد استخراج حصاة من الحالبين الأيمن والأيسر بسبب تحصي كلوي وفرط كلس بولي (القيم المخبرية : كلس ٢ر١٠ مغم/دل؛ فوسفات ٥ر٢ مغم/دل؛ كلوريد ١٠٦ mEq/ لتر؛ هورمون الدريقية ١١١ ميكرولتر Eq/ مل؛ البيومين ١ر٤ غم/ دل). لاحظ انخفاض الكلس البولي (الدوائر الفارغة) استجابة الى هيدروكلوروثايازايد، والنقصان التالي في مستويات هورمون الدريقية المصلي (المثلثات). أما مستويات الكلس المصلية (الدوائر المغلقة) فبقيت عادية. وكان لدى المريض فرط كلس بولي كلوي.

أيام.

٢. إعطاء هلامة ألومنيوم هيدروكسايد، ٦٠ مل أربع مرات يومياً.

٣. قياس تركيز الكلس، والفوسفور، والبروتينات المصلية لمدة أربعة أيام.

و يعاني من فرط الدريقية المرضى الذين يرتفع الكلس المصلي عندهم الى ما فوق العادي، أو الذين لديهم فرط كلسي بولي مستمر بحرمانهم من الفوسفات[٣١٨].

فرط الدريقية والحمل

HYPERPARATHYROIDISM AND PREGNANCY

إن فرط الدريقية ليس شائعاً في أثناء الحمل، ولكن تشخيصه ومعالجته مهمان لأنه

مصحوب بمضاعفات (إملاص stillbirth، وإجهاض تلقائي وقصور كلس دموي وليدي، وقصور مغنيزيوم دموي وليدي، وتكزز tetany) لدى ما يصل الى ٨٠٪ من الحالات [٣٧١].

و يعتقد أن آلية التكزز الوليدي تنتج عن عبور الكلس والهورمون الدريقي المشيمة واحباطهما غدد الجنين الدريقية. كما يمكن أن تنتج عن قصور المغنيزيوم الدموي أيضاً [٣٠٢]. وعموماً، يجب معالجة جميع الحوامل المصابات بفرط الدريقية بالاستئصال الدريقي في أثناء الاثلوث الثاني من الحمل. وقد اقترح لوي Lowe وزملاؤه [٢٠٩]، مع ذلك، بأن العديد من السيدات المصابات بفرط الدريقية الأولي يضعن بلا مضاعفات، و بدون اكتشاف فرط الدريقية الأولي عندهن، لأن المشكلات المتعلقة بفرط الدريقية في أثناء الحمل نادرة رغم كثرة فرط الدريقية الأولي. واذا كان لدى السيدة الحامل فرط دريقي دون أعراض (كلس مصلي فوق الحد الأعلى العادي بأقل من ١ مغم / دل)، وكان مستوى الفوسفاتيز القلوي والمهام الكلوية عادية، يمكن متابعتها باطمئنان بمراقبة الكلس، والهورمون الدريقي، والفوسفاتيز القلوي طيلة فترة الحمل. إلا أنه يجب أن يكون اختصاصيا الأطفال والتوليد مدركين لاحتمال حدوث التكزز الوليدي [٢٦٩].

فرط الدّريقية عند الأطفال وفرط الدريقية الوليدي

HYPERPARATHYROIDISM IN CHILDREN AND NEONATAL HYPERPARATHYROIDISM

إن فرط الدريقية نادر عند الأطفال دون سن ١٦ عاماً؛ وقد تم وصف ٦٠ حالة فقط حتى ١٩٧٥ [٢٨٠]. وفرط الدريقية الوليدي حالة جراحية طارئة تحتاج الى استئصال دريقي في الحال [٤٢٣]. وغالباً يكون لدى هؤلاء الرضع فقدان الشهية، واسهال أو امساك، وفتور، وضعف المنعكسات، وفشل في النمو [١٧٩، ٢٨٠]. وتبدأ الظواهر السريرية عادة بعد الولادة بعدة أيام أو أسابيع [١٧٩، ٢٨٠، ٤٢٣].

و بالرغم من أن معظم الرضع المصابين بهذه المتلازمة لديهم مستويات كلس مصلية أعلى من ١٥ مغم/دل، فان لدى بعضهم فرط كلس متقطعاً في البداية [٤٢٣]. وذلك يستدعي إجراء عدة مستويات للكلس المصلي. وقد ذكرت التقارير أن فرط الدريقية الوليدي يورث كخلة جسدية سائدة [٤٠٠]. وغالباً يكون لدى والدي الأطفال فرط كلس دموي نتيجة فرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد [٢٨٥]. و يوجد لدى

الأطفال المولودين لأمهات مفرطات دريقياً فرط كلس دموي وفرط دريقي مؤقت أحياناً، وهي حالة محدودة ذاتياً، في حين أن مرض فرط الدريقية الوليدي كثيراً ما يكون مميتاً.

والمعالجة الجراحية للرضع المصابين بفرط الدريقية الوليدي هي استئصال الدريقية شبه الكامل أو الكامل، مع زرع ٥ ـ ١٥ قطعة من غدة دريقية مؤكدة هستولوجيا في جيوب عضلية فردية في الذراع. والغدد الدريقية متضخمة كما تشاهد في أثناء الجراحة. وغالباً ما يصعب على اختصاصي الباثولوجي تفريق الغدد الدريقية العادية من المتنسجة خلوياً عند الأطفال، لأن غددهم الدريقية العادية تفتقر الى الخلايا الدهنية.

و يرجح أن يكون لدى الأطفال المصابين بفرط الدريقية الأولي، أص م MEN وفرط الدريقية العائلي أكثر من البالغين. ومع ذلك يندر حدوث فرط الدريقية قبل سن العاشرة، حتى عند مرضى فرط الدريقية العائلي أو أص م MEN نوع ١. و بالمقارنة يوجد لدى كل مرضى فرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد تقريباً، فرط كلس دموي قبل سن العاشرة. إلا أن المرضى الأخيرين لا يحتاجون الى استئصال دريقي ولا يستفيدون من هذه العملية أيضاً كما يبدو، لأن فرط الكلس الدموي يرجع بسرعة حتى بعد استئصال الدريقية دون الكامل.

معالجة فرط الدريقية TREATMENT OF HYPERPARATHYROIDISM

تحديد موقع الأورام الدريقية Localization of parathyroid tumors

لقد تم وصف عدة طرق لتحديد موقع الأورام الدريقية (الجدول ٧ ـ ٤)، ولكن حتى وقت متأخر، كان يوصى باختبارات تحديد الأورام الدريقية، خصوصاً الاختبارات الغازية، للأشخاص الذين أجريت لهم عمليات دريقية في السابق. وكان باستطاعة الجراح المتمرس في الماضي، أن يحدد الورم أو الأورام الدريقية في أثناء الجراحة عند حوالي ٩٥٪ من المرضى، ولكن اختبارات التحديد القديمة لم تكن دقيقة أو حساسة لدرجة تتعين بها معظم الأورام[٩٧]. إلا أن اختبارات تحديد جديدة تشمل التخطيط فوق الصوتي، والتصوير الطبقي المحوري، وتفريسة طرح ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات أصبحت مؤخراً دقيقة بصورة أكبر، وأصبح باستطاعتها أن تعين الأورام الدريقية لدى حوالي ٧٥٪ ـ ٨٠٪ من الحالات*. و بالرغم من أن هذه الفحوصات ليست أساسية بالنسبة

* انظر المراجع ١٠٤، ١٥٧، ١٨٣، ٣٢٠، ٣٩٢، ٤٠٢، ٤٠٣، ٤٦٢:

الجدول ٧ ـ ٤
اجراءات تحديد موقع الغدد الدريقية

اجراءات غير غازية	اجراءات غازية
بلعة باريوم barium swallow	تصوير الشرايين
تصوير المريء السينمائي	تصوير الأوردة مع قسطرة وريدية منتقاة
تصوير فوق صوتي	توليودين أزرق toluidine blue
تصوير طبقي محوري	ميثيلين أزرق
تفريسة نيوكليوتيد مشع (سيلينيو ميثونين يود ١٢٣، أو كلوريد ثاليوم ٢٠١ ـ بيرتيكنيتات تيكنيشيم ٩٩م	
تصوير حراري thermography	
تصوير مغناطيسي رنان magnetic resonance imaging	

لمريض لم يتعرض الى تدخل جراحي على الدرقية أو الدريقية في السابق، فانها تجعل الجراحة أكثر سهولة. وهي تكشف للمعالج السريري والمريض وجود الورم.

ويجب أخذ عدة عوامل بعين الاعتبار عند محاولة تعيين ورم دريقي:

١. إن لدى معظم المرضى أربع غدد دريقية، بالرغم من إمكان وجود خمس غدد لدى ١٣٪ الى ١٤٪ منهم[٥].

٢. يوجد لدى معظم المرضى (حوالي ٨٦٪) ورم دريقي منفرد، و يوجد لدى ١٥٪ منهم أورام متعددة (٣٪) أو تنسج خلوي (١٢٪)[٩٩].

٣. حجم الغدة الدريقية العادية أقل من ٣ × ٤ × ٧ مم، ووزنها أقل من ٦٥ مغم، وهكذا فهي أصغر من أن تكتشف بطرق المقايسات المختلفة[٩٧].

٤. إن أكبر نسبة من الأخطاء في دراسات تحديد الموقع موجودة في مرض الغدد المتعدد.

٥. هناك عقيدات درقية متزامنة لدى ما يصل الى ٤٠٪ من مرضى فرط الدريقية[٤٠١].

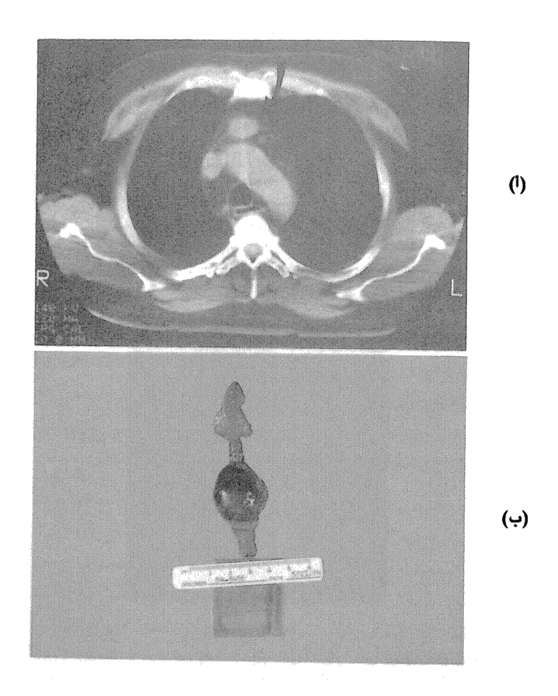
وعند وضع تشخيص فرط الدريقية الأولي، يمكن استعمال التخطيط فوق الصوتي وتفريسة طرح ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات، أو تصوير طبقي محوري مع التباين. و يعتمد الاختيار بين هذه الاختبارات على توافر هذه الاختبارات في المستشفى المعين، ودرجة التطور والتحديد المكاني للأجهزة المختلفة، وعلى خبرة الأطباء والفنيين الذين يجرون

هذه الدراسات. فالتخطيط الصوتي الذي يستعمل مفراس الأجزاء الصغيرة بوقت حقيقي يساوي ١٠ ميليهيرتز، ممتاز في تحديد الأورام الدريقية المحاذية للغدة الدرقية وتلك الموجودة بداخلها، ولكنه ليس ناجحاً في تحديد الأورام في الأماكن المنتبذة في موقع خلف القص أو موقع مرتفع (والدقة الاجمالية لهذا الفحص هي حوالي ٧٥٪ [١٠٤]. ويخفق التصوير الصوتي أيضاً في حالات كثيرة في تحديد الأورام الدريقية في موقع بعيد الى الخلف في الرقبة أو في موقع خلف الرغامى [١٠٤،٤٠٢].

والتصوير الطبقي المحوري الذي يستعمل دعامة للكتفين و يوداً للتباين، ممتاز في الكشف عن أورام الدريقية في المنصف mediastinum والأورام الكبيرة الموجودة في الأماكن العادية والمنتبذة (الشكل ٧ ــ ٦). ومع ذلك فهو ليس بدقة التصوير الصوتي في تعيين أورام الدريقية المحاذية للدرقية أو في داخلها [١٠٤]. والتصوير الطبقي المحوري مكلف أكثر من التصوير الصوتي أيضاً، و يتعرض المريض الى اشعاع أكبر (حوالي ٤ راد). الا أن أجهزة التصوير الطبقي المحوري متوافرة في المشافي أكثر من أجهزة التصوير الصوتي ذات التحديد العالي.

وتفريسة طرح ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات طريقة استعملت حديثاً، وتحدد ٧٥٪ من الأورام الدريقية [٣٢٠،٤١٦،٤٦٢]. وتستغل طريقة التفريس هذه الحقيقة بأن قبط الغدة الدرقية للتيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات عادي، بينما تقبط كلتا الغدتين الدرقية العادية والدريقية الشاذة الثاليوم، و بطرح هاتين الصورتين من بعضهما بعضاً، يمكن تعيين الورم الدريقي، وقد تم تعيين حوالي ٩٠٪ من الأورام الدريقية المنفردة بهذه الطريقة [٣٢٠].

وقد تم تحديد أورام دريقية تبلغ من الصغر ٥ مم (الشكل ٧ ــ ٧ أ) قبل الجراحة، بالتصوير الصوتي و بطرح ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات، ولكن النتائج أفضل في الأورام الكبيرة (الشكل ٧ ــ ٧ ب وج). وتحدث نتائج ايجابية خاطئة positive results false في تفريسات ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات عند المصابين بسرطان درقي متمايز، وسرطان درقي لبي، و بعض الأورام الدرقية الحميدة. كما تحدث أيضاً نتائج سلبية خاطئة false negative results أو يفشل تعيين غدة دريقية أو أكثر، خصوصاً عند المصابين بتنسج خلوي أو أورام دريقية متعددة. ومن المهم التأكيد على النقطة الأخيرة، والا فإن استعمال هذه التفريسات يزيد حالات الفرط الدريقي المتبقي ولا يقللها.

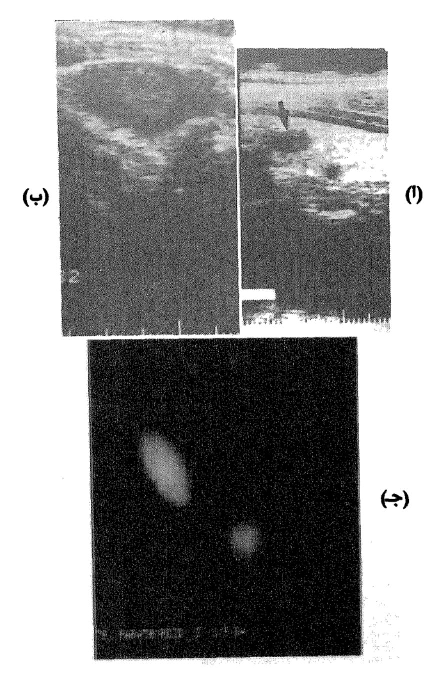


(أ)

(ب)

الشكل ٧ ـ ٦

أ ـ تصوير طبقي محوري يبين غدوما دريقياً كبيراً (٨ غم) خلف القص عند رجل عمره ٤٨ عاماً يعاني من فرط دريقي متبق وفرط الكلس المصلي عنده يبلغ ١٥ مغم/ دل. (باذن من د. البرت أ. موس.)
ب ـ الورم في أسفل الغدة السعترية.



الشكل ٧ ـ ٧

أ ـ صورة فوق صوتية تبين، كما يشير السهم، غدوماً دريقياً علوياً أيسر داخل الدرقية حجمه ٦×٥×٥مم، وتبين، كما تشير العلامة البيضاء، الغدة الدريقية السفلية اليسرى العادية وحجمها ٣×٣×٢مم، عند رجل مصاب بفرط دريقي أولي عمره ٤٧ عاما. ب ـ صورة فوق صوتية تبين غدة دريقية متنسجة سفلية يسرى حجمهات ٢,٨×١,٨×١,٦سم، ج ـ تفريسة ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات للمريضة صاحبة الصورة (ج) وعمرها ٥٣ عاما، تعاني من فرط كلس دموي متقطع وفرط دريقي أولي بعد ثلاث عمليات دريقية سلبية. وتم استئصال الفص الدرقي الأيسر وثلاثة غدد دريقية متنسجـة. لاحظ الصدى المنخفض hypoechoic في الآفة بالتصوير الصوتي، والدريقية الحمراء والدرقيـة الزرقاء الضاربة الى البياض في تفريسة ثاليوم تيكنيشيوم. ([أ،ب] بإذنمن د. جريشن أ.و. جودينج، [ج] بإذن من د. مايكل د. اكرلاند).

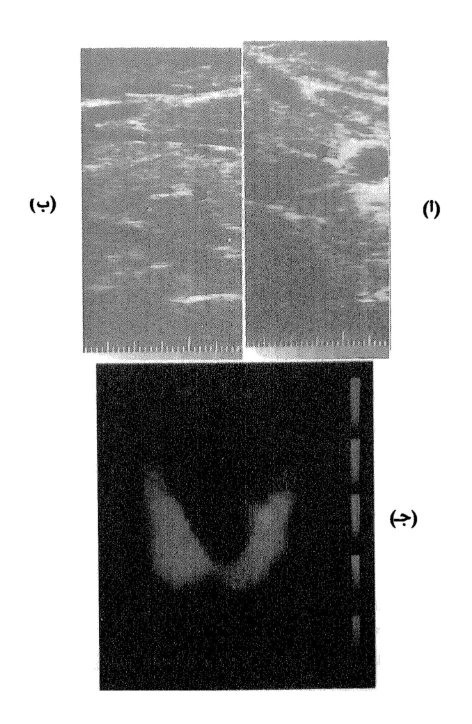
وإنني استعمل الآن التصوير الصوتي وتفريسة ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات بالفعل لجميع مرضى فرط الدريقية المرشحين للجراحة. فاذا تعين الورم الدريقي بكلا الفحصين في المكان نفسه، فانه موجود في ذاك الموقع يقيناً ١٠٠٪. ومع ذلك، يمكن في حالات نادرة، وجود ورم دريقي آخر، صغير عادة، أو تنسج خلوي في الغدد الدريقية. و يتعين موقع الورم الدريقي الدقيق، بواسطة التصوير الصوتي بصورة أفضل من تفريسة الثاليوم تيكنيشيوم، لأن التصوير الصوتي يظهر الورم في بعدين (الشكل ٧ ــ ٨ أ و ب)، في حين أن تفريسة الثاليوم تيكنيشيوم تظهره في بعد واحد (الشكل ٧ ــ ٨ ج). واذا لم يتوافر هذان الاجراءان فان التصوير الطبقي المحوري مفيد أيضاً، اذا توافرت الخبرة[٢،٤،٣،٤]. وقد قورن التصويران الطبقي المحوري والصوتي، لدى ٥٠ مريضاً بفرط دريقي أولي، على التوالي، فلم تكن النتائج كبيرة الاختلاف[٢،٤].

ويمكن التأكد من ورم الدريقية المشتبه به كما يشاهد في التصوير الصوتي والتصوير المحوري الطبقي، بواسطة خزعة رشف إبرة دقيقة (fine needle aspiration (FNA لدراسته الخلوية*. و بسبب الصعوبة التي يقابلها اختصاصيو الفحص الخلوي أحياناً في التفريق بين النسيجين الدرقي والدريقي، فان فحص بعض الخلايا المرتشفة بمقايسة حيوية أو مناعية شعاعية للهورمون الدريقي تؤكد التشخيص[١٣٣،٢٠٩].

و بالرغم من أن الوقت اللازم لاجراء العملية أو نسبة نجاحها لم يتأثرا بتحديد موقع الأورام الدريقية قبل الجراحة (٩٦٪ تعينت بالتصوير الصوتي و٩٧٪ تعينت بدونه)، فانه يبدو أن معرفة مكان الورم مجدية[٤٣٣]. ومعظم جراحي الغدد الصماء المتمرسين يكشفون الغدد الدريقية الأربع جميعها في أثناء الجراحة، لمعالجة فرط الدريقية (راجع القسم عن جراحة الغدد الدريقية). وتحديد الموقع مفيد بالذات للجراحين الذين يدعون الى استكشاف جهة واحدة. وبما أنه من الممكن تعيين مكان الورم عند ٧٥٪ من المرضى تقريباً، فان ذلك يجعل توفير الوقت الكبير ممكناً[٣٦٥،٤٠١،٤٢٥]. إن الاستكشاف الجراحي على جانب واحد مقبول، ولكنه مصحوب بنسبة فشل علاجي أعلى بقليل، لأن لدى بعض المرضى أحياناً أوراماً متعددة أو تنسجاً خلوياً دريقياً. ويجب إجراء استكشاف للرقبة، اذا كانت واحدة أو أكثر من دراسات التحديد غير الغازية سلبية وكان تشخيص فرط الدريقية مؤكداً، لأن

---

* انظر المراجع ٨٢، ١٠٠، ١٣٣، ١٨٣، و٢٠٩.



الشكل ٧ ـ ٨

صورة صوتية ممثلة في مقطع مستعرض (أ) واكليلاني saggital (ب) إضافة الى تعريسة ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات (ج) لمريض بفرط الدريقية الأولي. لاحظ الكتلة الشفافة للصوت المشار اليها بالسهم خلف الدرقية والى الناحية الانسية من الشريان السباتي، ولاحظ اللون الأحمر بتفريسة ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م. تم تعيين غدوم دريقي علوي أيسر حجمه ١ر٧ × ١ر٥ × ١ وثلاث غدد دريقية عادية في أثناء العملية الجراحية. ([أ،ب] بإذن من د. جريتشن أ.و. جودينج، [ج] بإذن من د. مايكل د. اكرلاند.)

الدراسات السلبية الخاطئة ليست مستغربة.

وبالنسبة للمرضى الذين أجريت لهم استكشافات دريقية فاشلة في السابق، أو الذين لديهم فرط دريقي راجع، والاختبارات غير الغازية سلبية عندهم، من المفيد إجراء تصوير وعائي رقمي digital angiography، وأخذ عينات وريدية مختارة بعد ذلك، لقياس الهورمون الدريقي [140]. وقد حل التصوير الوعائي الرقمي محل تصوير الشرايين. وتشاهد الأورام الدريقية أحياناً (حوالي ٣٠٪) بالتصوير الوعائي الرقمي، ولكن السبب الرئيسي لاجرائه هو رصد نمط الأوردة لأخذ عينات وريدية مختارة منها فيما بعد. وتنزع عينات الوريد المختارة لاجراء مقايسات للهورمون الدريقي الى تعيين موقع جهة الورم أو الأورام وليس لتحديد موقعها بالذات [450]، ولكن معرفة ذلك مفيد جداً. و يفيد أخذ عينات الدم الوريدية خصوصاً عندما يوجد أكثر من غدة دريقية شاذة. وعندما تجرى تفريسة ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات، أو تصوير طبقي محوري، إضافة الى التصوير الصوتي، يمكن تعيين مكان الورم أو الأورام بدقة [104].

إن إجراءات التحديد مفيدة لمرضى فرط الدريقية الذين لم تجر لهم جراحة على الرقبة من قبل، وهي ضرورية للمرضى الذين تعرضوا لاستكشاف جراحي سابق. فلدى المجموعة الأخيرة، لا يجعل التندب فقط العملية أكثر صعوبة، بل إن احتمال وجود الأورام في مواقع منتبذة أكبر.

الاختيار للجراحة Selection for surgery

هناك اتفاق عام على أن مرضى فرط الدريقية العرضي وأولئك الذين يزيد مستوى الكلس المصلي عندهم عن ١ مغم/دل فوق الحد الأعلى من المدى العادي، يحتاجون الى استئصال دريقي، الا اذا كان هناك ما يمنع المعالجة الجراحية. وان معظم الأعراض أو الحالات المترافقة، مثل المغص الكلوي الراجع، والقرحة الهضمية، والبوال الكثير، والمرض العظمي، والظواهر العصبية العضلية، تتحسن عادة بعد الاستئصال الدريقي [18،103]. ويحدث لدى بعض مرضى فرط الكلس الدموي نوبة فرط كلس دموي اذا أصبحوا جفيفين dehydrated [181].

وهناك جدل كبير جداً حول حاجة مرضى فرط الدريقية دون أعراض الى الاستئصال الدريقي. وبالتأكيد، ليس هناك ضرورة ملحة لمعالجة مرضى فرط الدريقية

دون أعراض، الذين يعانون من فرط كلس دموي طفيف أو متقطع، و يبدو أن هؤلاء المرضى يستفيدون من الاستئصال الدريقي*. ويجب التأكيد على أنه بالرغم من ضرورة عدم أخذ الجراحة دون اكتراث، فان الاستئصال الدريقي عملية تحت الجلد. فمعظم المرضى الذين تجرى لهم الجراحة من جراح متمرس يغادرون المستشفى خلال يومين بعد العملية، و يشفى ٩٥٪ منهم**.

التحضير للعملية Preparation for surgery

من الواجب تحضير المرضى للاستئصال الدريقي مثلما يحضر المرضى لاستئصال الدرقية أو أي عملية جراحية أخرى. ويجب تقييم الوترين الصوتيين بفحص الحنجرة غير المباشر للمرضى الذين يشكون من بحة في الصوت وجميع المرضى الذين تعرضوا للجراحة في الرقبة من قبل، لمعرفة ما اذا كان الوتران الصوتيان يعملان بشكل عادي أو اذا كان هناك أي مشكلة في الحنجرة. كما يجب تقييم مستويات الكلس والفوسفور والإلكتروليتات والفوسفاتيز القلوي ومكداس الدم hematocrit والحمض البولي واليوريا نيتروجين BUN والكرياتينين في المصل. ويجب تصحيح قصور البوتاسيوم الدموي [١٠]. ومن المتوقع أن يحدث لدى المرضى الذين لديهم فوسفاتيز قلوي مرتفع والتهاب العظم الليفي المتكيس، قصور كلس دموي بعد الاستئصال الدريقي نتيجة «جوع العظم» «bone hunger» [١٨٥]. و ينزع مستوى الكلس المصلي الى الهبوط المفاجىء عند هؤلاء المرضى بعد الاستئصال الدريقي. ويجب اماهة جميع المرضى الذين يعانون من الأزوتيميا بشكل كاف قبل الاستئصال الدريقي لمنع تدهور المهام الكلوية.

الخطوات الجراحية Surgical technique

ينفذ الجرح كما ينفذ في استئصال الدرقية أو أكبر منه بقليل، و يقع تحت الغضروف الحلقي بسنتمتر واحد (الباب التاسع). وهناك ميل لعمل جروح الرقبة منخفضة كثيراً في العنق؛ وتنزع هذه الجروح لأن تصبح عريضة عندما تتموقع أمام القص، وهكذا تكون أقل رونقاً من ناحية جمالية. وتقع الغدد الدريقية لدى أكثر من ٨٠٪ من

* انظر المراجع ١٠٣، ١٠٨، ١٩٢، ٢٠٢، ٢٢٩، ٢٧٠، ٣٢٤، و٣٧٧.

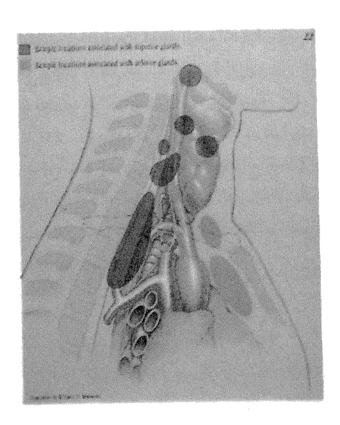
** انظر المراجع ١٠٢، ١٠٣، ١٩٢، ٤٢٢، و٤٣٣.

الحالات على الجهة الجانبية الخلفية من محفظة الغدة الدرقية. وتقع الغدتان السفليتان عادة الى الجهة السفلية من مكان تقاطع عصب الحنجرة الراجع وشريان الدرقية السفلي. وتقع الغدتان الدريقيتان العلويتان الى الناحية الخلفية الانسية، أكثر من الغدتين الدريقيتين السفليتين (الشكل ٧ ـ ٩). وعموماً يكون موقع الغدد الدريقية متماثلا على جهتي الرقبة. وهذا يساعد في تعيين موقع الغدة الدريقية المختفية. والمواقع المختلفة للغدد الدريقية موضحة في الشكل ٧ ـ ١٠. ولذلك، كثيراً ما توجد الغدة الدريقية السفلية المختفية، داخل الغدة السعترية thymus، بينما تقع الغدة العلوية المختفية في مكان خلفي أكثر، وكثيراً ما تكون في المنصف الخلفي posterior mediastinum.



الشكل ٧ ـ ٩

منظر من الجهة اليمنى لمريض بفرط الغدة الدريقية الأولي، يبين موقعاً بعيداً الى الخلف والجهة الانسية للغدة الدريقية العلوية العادية، و يشار اليها بملقاط كيللي. وقد تم ايجاد الغدوم الدريقي في الناحية الأخرى.

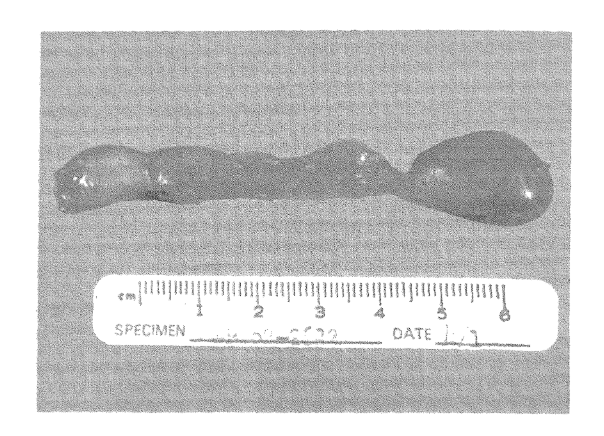


الشكل ٧ ـ ١٠

يوجد ٨٠٪ ـ ٨٥٪ من الأورام الدريقية بمحاذاة الدرقية. يبين الرسم المواقع العادية والمنتبذة التي توجد فيها الغدد الدريقية. تشير المناطق الزرقاء الى مواقع الغدد العلوية المنتبذة. وتشير المناطق الحمراء الى مواقع الغدد السفلية المنتبذة. فاذا كانت الغدة المختفية علوية، يمكن أن تتموقع في المنصف الخلفي. أما اذا كانت الغدة المختفية سفلية فيحتمل أن تتموقع في الغدة السعترية أو في الأنسجة حولها.

وكثيراً ما توجد الأورام الدريقية داخل الغدة السعترية (١٠٪) (الشكل ٧ ـ ١١)، وداخل الغدة الدرقية (١٪)، وداخل الغمد السباتي carotid sheath (١٪)، أو في مكان مرتفع undescended (٥ر٠٪) بمستوى البصلة السباتية carotid bulb (١٣٧، ٣٧٨). ويمكن استئصال ٩٨٪ من الغدد الدريقية من خلال جرح الرقبة.

ولون الغدد الدريقية العادية والشاذة مهم جداً لتفريغها عن النسيج الدهني المحاذي. و يوجد لدى المرضى الأكبر سناً والممتلئين، دهن أكثر في كلتا الغدد الدريقية العادية والمكبوتة، مما يجعل تمييزه عن الدهن المجاور أكثر صعوبة. ولذلك يجب الحرص على ابقاء الجرح خالياً من الدم، والا احتجبت الغدد أو الأورام الدريقية عن الرؤية. ويجب في أثناء الاستكشاف الدريقي، فحص المواقع الأكثر احتمالا أولا، ثم تفحص المواقع الأقل



الشكل ٧ ـ ١١

غدوم دريقي حجمه ٢ × ٥ر١ × ١ سم استؤصل من رجل عمره ٥١ عاماً مصاب بفرط دريقي متبق. كان موقع الورم داخل الغدة السعترية اليمنى خلف القص.

احتمالا. واذا لم تتعين أي غدة دريقية مرضية، يجب تحديد ما اذا كانت الغدة المختفية موجودة داخل الغدة السعترية أو في مكان آخر. ومن الممكن جس العديد من الغدد الدريقية المرضية، قبل رؤيتها، في الاخدود الرغامي المريئي **tracheo-esophageal groove** خلف الغدة الدرقية. وبما أن الشريان الدرقي السفلي يغذي جميع الغدد الدريقية، فان متابعة فروع هذا الشريان تقود الى الورم الدريقي أحياناً، حتى اذا تمركز في مكان منتبذ.

ان لدى معظم الأشخاص (حوالي ٨٠٪) أربع غدد دريقية، الا أن لدي ما يصل الى ١٣٪ ــ ١٥٪ خمس غدد دريقية أو أكثر، ولدى ٥٪ ثلاث غدد دريقية فقط (الجدول ٧ ــ ٥). وعموماً يجب على الجراح استكشاف جانبي الرقبة. فاذا وجدت غدة شاذة منفردة وثلاث غدد دريقية عادية (كما يحدث عند ٨٥٪ من المرضى) وجب استئصال الورم وفحصه بالمقطع المجمد. والحصول على خزعة من غدة دريقية عادية أمر اختياري. وأوصى

الجدول ٧ ـ ٥

عدد الغدد الدريقية ـ ٥٠٣ حالات تشريح مرضي autopsy*

عدد الغدد	عدد المرضى	النسبة
٤	٤٢١	٨٤
أكثر من ٤**	٦٤	١٣
أقل من ٤	١٨	٣

* من :. Akerstrom,G., Malmaeus,J.,and Bergstrom, R.:Surgery,95:14.1984

** ان العديد من الغدد الزائدة كانت أثرية أو منقسمة وتراوح عددها بين ٥ و ١١.

وانج Wang[٣٦٥] وتيبلين Tibbilin[٤٢٥] وزملاؤهم باستكشاف جهة واحدة اذا وجدت غدتان دريقيتان، عادية ومرضية، في جانب واحد. ومن الممكن أن يصبح هذا التناول شائعاً بادخال الطرق المحسنة لتحديد الموقع. وعندما توجد غدتان دريقيتان كبيرتان وغدتان عاديتان، يجب أخذ خزعة من الغدتين العاديتين لتحديد ما ذا كان لدى المريض تنسج خلوي (بغدد دريقية متباينة الحجم) ثم تستأصل الغدتان الكبيرتان. وتوضع علامة على الجزأين المتبقين من الغدتين العاديتين بمشبك فضي عند أخذ الخزعتين، على أن تترك الدريقية الباقية بتغذية دموية جيدة.

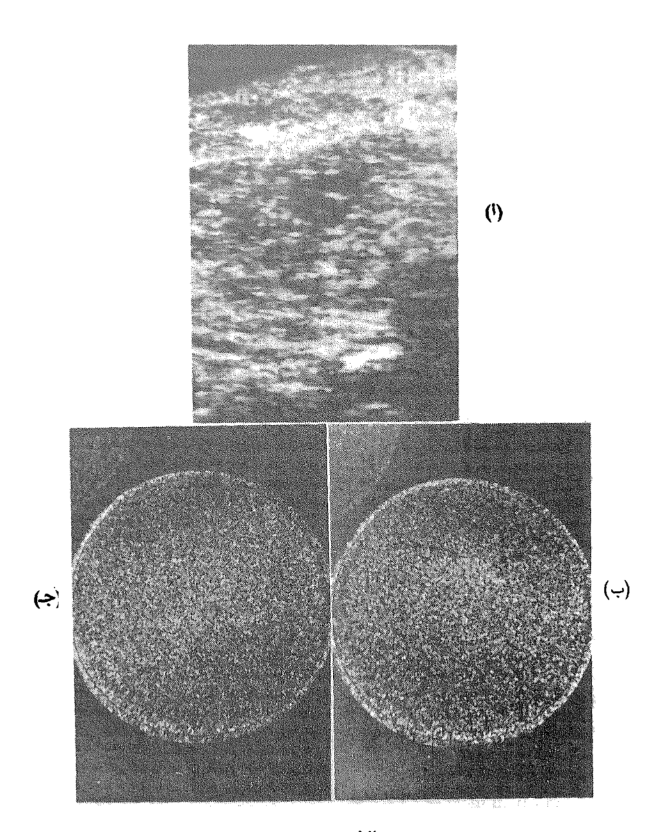
واذا كانت جميع الغدد الدريقية مرضية كما هو الحال عند مرضى التنسج الخلوي الأولي أو الثانوي، يجب أخذ خزعة من الغدة الدريقية الأقرب الى الحجم العادي، والأبعد من عصب الحنجرة الراجع، قبل استئصال الغدد المتنسجة الأخرى. ويجب أن يعادل الجزء الباقي بعد الخزعة ٥٠ مغم (حجم الغدة العادية). (وعندما يتم التأكد أن النسيج دريقي يمكن استئصال الغدد الدريقية الأخرى). وتؤخذ الخزعة أولا احترازاً من تلف أو ازالة أوعية الجزء الباقي. واذا حدث ذلك يستأصل هذا الجزء وتؤخذ خزعة من غدة أخرى. بهذا الأسلوب يمكن تجنب حدوث قصور دريقي. و يوصى باستئصال الغدة السعترية لجميع مرضى فرط التنسج الخلوي، لأنه كثيراً ما توجد غدة دريقية خامسة في السعترية (حوالي ١٥٪). وفي تقرير حديث وجد لدى ٢٥٪ من مرضى التنسج الخلوي الدريقي الثانوي أكثر من أربع غدد دريقية[٢٩٤].

وقد أوصى الفيريد Alveryd[١٤] وو يلز Wells[٤٤٨،٤٤٩] وزملاؤهم بالاستئصال

الدريقي الكامل وزرع ١٢ الى ١٥ قطعة، حجم الواحدة منها ١ مم في جيوب عضلية منفردة. ووضع الفيريد وزملاؤه[١٤] القطع المزروعة في العضلة القصية الترقوية الخشائية sternocleidomastoid، ووضعها و يلز وزملاؤه في عضلة ذراعية[٤٤٨، ٤٤٩]. والحكمة من الغرس في الذراع هي أنه في حالة بقاء فرط الكلس الدموي بعد العملية، يجب وجود غدة دريقية أخرى في الرقبة أو المنصف. أما اذا رجع فرط الكلس الدموي بعد العملية فان بالامكان تعيين منشأ الهورمون الدريقي عادة بالحصول على عينات دم من الوريد الحبقي basilic vein (الذي ينزح النسيج المغترس) وأخذ عينات من الذراع الآخر في الوقت نفسه. واذا كان مستوى الهورمون الدريقي في الجهة المغروسة الضعف أو أكثر، يوحي ذلك بفرط عمل النسيج المغترس. و يتم الحكم على عمل الطعم graft الذراعي بمستوى هورمون الدريقية العادي وحالة سوي الكلس الدموي (٢٧٧).

ويمكن استعمال التصوير الصوتي وتفريسة ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات في مراقبة نمو النسيج الدريقي المغترس (الشكل ٧ــ ١٢). فاذا عاد حدوث فرط الدريقية، كان بالامكان استئصال بعض النسيج الدريقي المغترس، باستعمال بنج موضعي. وبالرغم من أن الغرس الذاتي للدريقية ناجح، فان هناك نسبة فشل مبكرة حوالي ٥٪ ونسبة متأخرة حوالي ٥٪[٥٦، ٤٤٩]. لهذا أقوم عادة باستئصال دريقي دون الكامل، لمرضى التنسج الخلوي الدريقي الأولي والثانوي، تاركاً حوالي ٥٠ مغم من النسيج الدريقي. واذا رجع فرط الدريقية، يستأصل ما تبقى و يغرس جزء من النسيج الدريقي الشاذ في الذراع. ويحفظ بالتجميد جزء من النسيج الدريقي المتنسج الباقي أيضاً، احترازاً من فشل عمل الدريقية المزروعة بشكل كاف[٥٦، ٣٧٣]. ويجب التأكد، قبل زرع نسيج دريقي، من أن النسيج المنوي غرسه ليس سرطاناً دريقياً. فاذا كان هناك أيٰ شك حول خباثته، يحفظ بعض النسيج الدريقي بالتجميد ولا يغرس أي نسيج في البداية.

ولا يظهر استكشاف المواقع التي توجد فيها الأورام الدريقية عادة، أي مرض لدى بعض مرضى فرط الدريقية الأولي. ويجب عندئذ استكشاف المواقع المتنبذة. وفي هذه الحالات، يجب تحرير الغدة السعترية جراحياً، من خلف قبضة القص manubrium sterni واستئصالها، اذا كانت الغدة الدريقية المختفية سفلية. ويمكن تنفيذ ذلك بأمان لأن التغذية الدموية للكتلة تأتي من الأوعية الدرقية العنقية[١٦٨]. كما يجب



الشكل ٧ ـ ١٢

أ ــ صورة صوتيـة تـبين منطقة شفافة للصوت في مكان غرس الدريقية في الذراع الأيسر لمريض بفرط دريقي راجع. ب ــ تفريسة ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩ م بيرتيكنيتات تبين منطقة من القبط المرتفع في مكان غرس الدريقيـة. ج ــ الـذراع الأخـرى للمـقارنة. ([أ] باذن من د. جريتشـن أ. و. جودينج، [ب، ج] باذن من د. مايكل د. اكرلاند].

استكشاف منطقة خلف المريء أيضاً. واذا وجدت أقل من غدتين على ناحية واحدة، يجب اجراء استئصال درقي للجهة الخلفية الجانبية من الغدة الدرقية، أو اجراء استئصال جزئي أو فصي للغدة نفسها. واذا لم يوجد ورم دريقي، وتم تعيين أربع غدد دريقية عادية، يجب اجراء خزعة للتأكد من طبيعتها وتحديد موقع كل منها بمشبك فضي. ويجب استكشاف جميع المواقع المنتبذة الممكنة (داخل الغدة السعترية، وداخل الغمد السباتي، وخلف المريء، والمنصف الخلفي، وداخل الدرقية، وفي مكان مرتفع). وعموماً، اذا تم تعيين ثلاث غدد دريقية في الرقبة، يمكن الوصول الى الورم الدريقي المنوي استئصاله من خلال جرح الرقبة، في حين تقع الغدة الخامسة اذا وجدت أربع غدد دريقية في الرقبة، خلف القص، وعند انهاء الجراحة، يجب أن يقتنع الجراح بأن الورم الدريقي ليس موجوداً في الرقبة، وان ازالته ليست ممكنة من خلال جرح الرقبة. ويجب استكشاف المنصف بشق القص الوسطي، في العملية الأولى، اذا كان مستوى الكلس المصلي ١٣ مغم/دل أو أكثر فقط، والسبب في ذلك أن بعض المرضى يصبحون أسوياء الكلس الدموي بالرغم من الفشل في تعيين أو ازالة أي ورم دريقي شاذ. وينتج ذلك عن قطع التغذية الدموية للورم في حالات كثيرة، مما يسبب احتشاءه. ولكن عندما تكون مستويات الكلس المصلية أعلى من ١٣ مغم / دل، لا نستطيع المجازفة بعدم ايجاد الورم الدريقي، لأن هناك خطورة حدوث نوبة فرط كلس دموية.

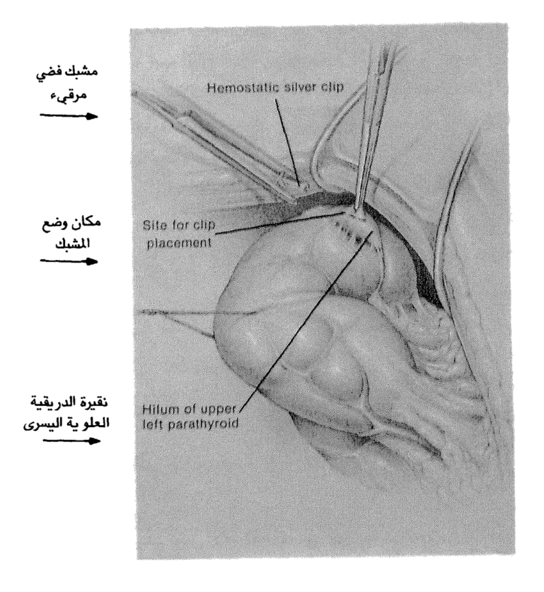
ومن الواجب استئصال العقيدات الدرقية لدى مرضى فرط الدريقية الأولي، لأن لدى حوالي ٥٪ منهم سرطان درقي متمايز[١٨١،٣٥٨]. وهناك أيضاً، نسبة حدوث أعلى لكلا فرط الدريقية وأورام الدرقية عند المرضى الذين تعرضوا لجرعة علاجية متدنية من الأشعة[١٩٤،٣٣٩،٤٢٦].

خزعة الغدة الدريقية Parathyroid biopsy

يوصى باجراء خزعة للغدد الدريقية لتحديد ما اذا كانت الغدة الدريقية عادية أو مرضية، وليتم توثيق الآفة الملحوظة على أنها غدة دريقية. ويجب اجراء الخزعة اذا أمكن تأمين المحافظة على بقية الغدة الدريقية. (وليس هناك ضرورة لاجراء الخزعة لمعظم المرضى اذا تم تعيين الغدوم وغدة دريقية عادية الحجم).

وتجري الخزعة بتحرير الغدة بلطافة، بدرجة تسمح بالتأكد من أنها تمثل الغدة

كلها، وأنها ليست طرف ورم دريقي كبير. و يوضع مشبك فضي على الغدة الدريقية العادية على الطرف المقابل للأوعية النقيرية hilar vessels (الشكل ٧ــ ١٣). ويمسك حامل المشبك كدعامة عندما يوضع المشبك في المكان المقرر على الغدة الدريقية، و يستعمل نصل مبضع جديد رقم ١٥ لقطع الغدة الدريقية. و بعد ذلك يرفع حامل المشبك. وهكذا يكون المشبك مرقئاً hemostatic وعلامة على موقع الغدة الدريقية، يساعد على تعيينها في المستقبل.



الشكل ٧ ـ ١٣

الأسلوب المتبع في خزع غدة دريقية عادية أو مرضية. يقوم المشبك clip بعملين، ترك علامة على الدريقية ووقف النزف. و يجب تجنب ايذاء الأوعية النقيرية hilar.وخزع النسيج الدهني المجاور.

باثولوجيا الغدد الدريقية Parathyroid pathology

تزن الغدة الدريقية العادية أقل من ٥٦ مغم، دون الدهن المجاور، ومعدل حجمها هو ٥ × ٣ × ٢ مم[٤٤٠]. وشكل هذه الغدد بيضاوي أو كحبة الفول (٨٥٪ منها كأحد هذين الشكلين) ولكنها مستطيلة في بعض الأحيان (١١٪)[٥،٤٤٠]. ونادراً ما تكون الغدد ذات فصين أو منبسطة[٥] (الشكل ٧ ـ ١٤). وتتغذى معظم الغدد الدريقية من فروع الشريان الدرقي السفلي. ويختلف لون الغدد الدريقية من أصفر فاتح (داكن أكثر بقليل من الدهن المحاذي) لدى المرضى الكبار في السن، الى لون يضرب الى الحمرة أو بني كستنائي فاتح لدى الصغار في السن، بالاعتماد على كمية الدهن داخل الغدة، ويمكن عادة، وليس دائماً، تفريق الغدة الدريقية العادية عن فصيص دهني، من مظهرها العياني. والعقيدات الدرقية أكثر متانة، وحمرة، وتليفاً من الغدة الدريقية. والعقد الليمفاوية أكثر متانة أيضاً ولونها شاحب عادة. وتحتوي العقد الليمفاوية في المنصف على صبغة فحمية. وعادة توجد العقد الليمفاوية المتجاورة ضمن مجموعة. وقد تشبه بقايا الغدة السعترية الغدد الدريقية العادية الا أنها عادة، أكثر شحوباً و بياضاً. والغدومات الدريقية والغدد الدريقية المتنسجة أكبر وأمتن وداكنة أكثر من الغدد الدريقية العادية. ومعظم الغدد الدريقية المرضية كروية، أو مستطيلة الشكل، أو تشبه الدمعة. و بالرغم من أن الغدد الدريقية المرضية ليست محسوسة عادة عند الفحص السريري، فانها تجس في أثناء الجراحة عادة، خلف الدرقية لأنها أكثر متانة من الدرقية المحاذية.

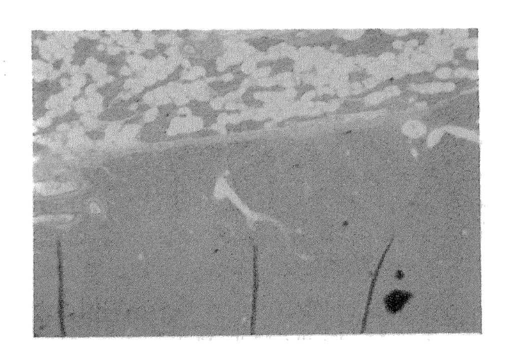
ويمكن تمييز الغدوم الدريقي من الغدة الدريقية المتنسجة، بصور تقليدية، بوجود اطار مضغوط من النسيج الدريقي الضامر أو العادي (الشكل ٧ ـ ١٥)، و يتأكد تشخيص الغدوم بتوثيق ثلاث غدد دريقية عادية[١١٥]. و يبدو أن لدى بعض الغدد المتنسجة اطار من نسيج دريقي عادي، وأن بعض الغدومات الدريقية تفتقر الى وجود مثل هذا الاطار[٤٤]. ومما يزيد في تعقيد المشكلة كثيراً، امكانية وجود اختلافات كبيرة في حجم الغدد الدريقية لدى المصابين بتنسج خلوي أولي، حيث تقل بعض الغدد عن ٦٥ مغم (حجم الغدة العادية). الا أن الغدد الغدومية أو المتنسجة، في معظم الحالات، أكبر وأمتن من الغدة الدريقية العادية، ولونها داكن أكثر. ولكنه لا توجد مشقة كبيرة عادة، على الجراح الخبير في التفريق بين غدة دريقية عادية وأخرى مرضية.

و يذكر عدة باحثين أن بالاستطاعة تمييز الغدد الدريقية العادية من الغدد المتنسجة أو الغدومية بالمقطع المجمد، بتحديد كمية الدهن الذي تحتويه الخلية، باستعمال صبغات للدهن الخلوي مثل سودان Sudan أو زيت أحمر oil red O O[١٢٦،٣٦٤]. وتوحي دراسات



الشكل ٧ ـ ١٤

الـغـدد الـدريقـيـة هي في العادة بيضاوية أو كلوية الشكل، وأحياناً مستطيلة أو ذات فصين. (From akerstrom, G., et. al.: Surgery 95: 14, 1984.)



الشكل ٧ ـ ١٥

مـقـطـع هستولوجي قياسي لغدوم دريقي يبين انضغاط اطار من الغدة الدريقية العادية المحتوية على النسيج الدهني.

أخرى بأنه لا يمكن الاعتماد على هذه الطريقة للأسف[١٥٦، ٢٣٠]. ومع ذلك يمكن أن تكون صبغات دهنية أخرى (كارمين الاوزميوم osmium carmine) جديرة بالاستعمال، وهي تحتاج الى دراسات أخرى[٣٠٣]. وأوصى باحثون آخرون باختبار الكثافة بمحلول الملح، للتفريق بين الغدد الدريقية العادية (تطفو وتصبح منبسطة) والشاذة (تغطس لعدم وجود الدهن)[١٨٤،٤٤٢].

ما هي مسؤولية اختصاصي الباثولوجيا تجاه الجراح؟ عندما يرسل الجراح عينة الى اختصاصي الباثولوجيا لفحصها بالمقطع المجمد، فان الطلب الحقيقي الذي يمكن رجاؤه هو، ما اذا كان النسيج المرسل دريقياً أم لا. فاذا كانت الغدة الدريقية متضخمة (أكبر من ٧×٣×٣مم حجماً وأكثر من ٦٥ مغم وزناً) أو كان لونها داكناً، ففي الغالب أنها شاذة. ويمكن للجراح أن يستفسر عن كمية الدهن الموجودة داخل الخلايا الرئيسة أو بينها وبين الخلايا الدريقية الأخرى (مثلا، هل يوجد هناك نقصان في الدهن، بين هذه الخلايا أو في داخلها مما يوحي بتنسج خلوي؟)[٣٠٣،٣٦٤]. و يكون من الصعب أحياناً، على اختصاصي الباثولوجيا التفريق، ليس بين الغدة الدريقية الغدومية أو المتنسجة فقط، بل بين الغدة الدريقية الحميدة والخبيثة أيضاً. وعادة، يتمكن الجراح من التمييز بين الغدة الخبيثة والحميدة، لأن سرطان الدريقية يغزو موضعياً، وهو عادة أكبر من أورام الدريقية الحميدة (راجع المناقشة عن سرطان الدريقية فيما بعد). و يؤيد تشخيص الخباثة وجود تربيقات ليفية fibrous trabeculae تجتاز الورم، وغزو محفظي واسع، ونقيلات، ولكن العلامات الواسمة لخباثة هي غزو الأنسجة المحاذية والنقيلات البعيدة فقط.

ومما يسبب فرط الكلس الدموي أحياناً، الأكياس الدريقية[٦٨،٩٤]، والأورام العابية hamartomas، والغدومات الدهنية adenolipoma [٤١١]. ومعظم مرضى الأكياس الدريقية أسوياء الكلس الدموي، ولكن السائل الصافي، الذي لا لون له على الغالب، الموجود بداخل الكيس يحتوي على مستوى عال من الهورمون الدريقي[٩٤]. وقد تتزامن الأكياس الدريقية مع غدد دريقية شاذة أخرى أيضاً[٩٣،٩٤].

سرطان الدريقية Parathyroid cancer

ان سرطان الدريقية اضطراب نادر ويمثل ٠٫٥٪ الى ١٪ من جميع مرضى فرط

الـدريقية الأ ولي. ومن الصعب أحياناً على الجراح واختصاصي الباثولوجيا تحديد ما اذا كان الـورم خبيثاً أم لا ، ولكن يجب على الجراح الاشتباه بسرطان الدريقية اذا كان الورم ملتصقاً بـالأنـسجـة المحـاذيـة. وتحدث النقيلات في العقد الليمفاو ية الموضعية ، وأحياناً في الرئة ، والـكـبد ، وأعضاء أخرى . و يشخص سرطان الدريقية عند بعض المرضى عندما يحدث لدى المـريض فرط دريقي راجع أو متبق بعد استئصال غدوم في السابق ، يعتقد أنه حميد. ويمكن أن يـكـون الـورم الـدريـقـي الحـمـيد لدى هؤلاء المرضى ، قد تمزق أو استؤصل استئصالا غير كـامـل ، في أثـنـاء الـعـمـلية الأ ولى. و يصعب أحياناً تحديد ما اذا كان الورم الأصلي حميداً (وقد تمزق وانغرس في أثناء العملية الأ ولى) أو خبيثاً[١٢٤،٤٣٩] .

وعلى المـعـالج السريري أن يدرك أن المرضى الذين لديهم كتلة محسوسة في الرقبة مع فـرط كـلـس دموي شديد (أكثر من ١٤ مغم / دل) معرضون للسرطان الدريقي بنسبة أكبر مـن النسبة العادية ٥ ر٠٪ الى ١٪ (الجدول ٧ ــ ٦). وهكذا ، فان لدى ٥٠٪ من المصابين بـسرطان الدريقية أوراماً محسوسة ، بالمقارنة مع أقل من ٥٪ من مرضى فرط الدريقية الأ ولي الـذيـن لـديهم أورام محسوسة[١٠٣،٢٠٥] . و يوجد لدى بعض المرضى سرطان دريقي بدون فرط كـلـسي دمـوي ، أو يـكـون لـديـهـم ورم عـاطـل عـن الـعمل ، يظهر ككتلة قاسية في الرقبة ، و بـأعـراض مـوضـعـية نتيجة للغزو السرطاني. و يساوي أو يفوق عدد الرجال عدد السيدات المـصـابات بسرطان الدريقية بقليل ، بالمقارنة مع نسبة ٢ أو ٣ اناث لكل ذكر مصاب بفرط الـدريـقـيـة الأ ولي في الـعـادة. والظواهر السريرية المهمة لدى مرضى سرطان الدريقية كما تـشـاهـد في الجـدول ٧ ــ ٦ هـي أنّ لـديـهـم نـسـبـة أعلى من المرض الكلوي (تحص كلوي [٥٠٪] ، كـلاس كـلـوي [٢٠٪]) وأنهم معرضون أكثر لارتفاع الفوسفاتيز القلوي والمرض الـعـظـمـي (الـتـهـاب الـعـظم الليفي المتكيس وتخلخل العظم [٧٠٪]) وفقر الدم [٨٠٪] والـتـهـاب البنكرياس [١٥٪] أو قرحة هضمية [٥٪ ــ ١٠٪][١٠٣،٢٠٥،٣٨٨،٤٩٣] . و يوجد لدى ٦٠٪ من مرضى سرطان الدريقية حدوث متزامن لكلا المرضين العظمي والكلوي وهذا غير عـادي عـنـد المـصـابين بآفـات دريـقـيـة حميدة. و يكون فرط الكلس الشديد المصاحب لـسرطان الدريقية مسؤولا عن نسبة التهاب البنكرياس العالية[٩٥،٢٣٥، ٣٤٣] . وقد يوجد لدى مرضى سرطان الدريقية شلل في الأ وتار الصوتية أيضاً .

والـنتائج المخبرية التي تخص مرضى سرطان الدريقية تقارن عادة بتلك لدى مرضى

الجدول ٧ ـ ٦
الظواهر السريرية

	غدوم دريقي %	سرطان دريقي %
معدل العمر بالسنوات	٤٠ ـ ٥٠*	٤٠ ـ ٥٠
النسبة بين الجنسين أنثى : ذكر	٢ أو ٣ : ١	١ : ١
درجة فرط الكلس الدموي	طفيفة	شديدة
مغم / دل	٥ر١٠ ـ ٥ر١١	٧٠٪ ١٤
فوسفاتيز قلوي مرتفع	١٠	٧٠
مرض عظمي (تخلخل العظم osteoporosis أو التهاب العظم الليفي المتكيس)	١٠	٧٠
مرض كلوي	٣٥	٧٠
كلاس كلوي nephrocalcinosis	٥	٢٠
تحص كلوي nephrolithiasis	٣٠	٥٠
فرط دريقي راجع	٢	٦٠
فرط دريقي متبق	٥ ـ ١٠	٣٠
التهاب البنكرياس	٥	١٥
قرحة هضمية	٧	٧
فقر الدم	٥ ـ ١٠	٨٠
زيادة سرعة التثفل ISR	٥	٣٠
كتلة مجسوسة	٥	٥٠
شلل وتر صوتي	نادر جداً	٥
مرض عظمي وكلوي في آن واحد	نادر	٦٠

فرط الدريقية الناشيء عن غدومات أو تنسج خلوي دريقي، باستثناء الكلس المصلي الذي يكون عموماً أكثر ارتفاعاً، ومستوى الفوسفاتيز القلوي الذي يكون مرتفعاً في حالات أكثر (عند ٧٠٪ وليس عند ١٠٪ الى ١٥٪ كما هو الحال بالنسبة لمرضى فرط الدريقية الناشيء عن اضطرابات دريقية حميدة)، و يكون المرضى معرضين أكثر لحدوث فقر الدم، وسرعة التثفل عندهم عالية (الجدول ٧ ـ ٦). والنتائج المخبرية مثل قصور الفوسفات الدموي، وفرط الكلور الدموي مع حماض نبيبي كلوي، وخلل بسيط أو متوسط في المهام الكلوية، وفرط اليوريسيميا، شائعة هي الأخرى عند مرضى السرطان الدريقي.

وتكون سرطانات الدريقية في أثناء الجراحة عقيدية وحبيبية ومفصصة أكثر من الأورام الدريقية الحميدة، وكثيراً ما تكون ملتصقة بالعضلة القصية اللامية sternohyoid، والنسيج الليفي الدهني، و/أو الغدة الدرقية. و يكون لسرطان الدريقية في الغالب، محفظة سميكة متليفة تضرب الى البياض، بدل أن تكون متينة، وملساء، ومتألقة. والسرطانات الدريقية عموماً، أكبر وأقسى من معظم الغدومات الدريقية أو الغدد الدريقية المتنسجة. وتحدث نقيلات في العقد الليمفاوية لدى حوالي ٣٠٪ من الحالات، ويمكن وجود ترسبات نقيلية مجاورة (غالباً ما تشبه لحم السمك الأبيض).

ومن ناحية باثولوجية يوجد لدى حوالي ٩٠٪ من هؤلاء المرضى سدى ليفي تربيقي fibrous trabecular stroma و/أو حاجز ليفي سميك يمتد خلال الغدة الدريقية. وهناك نزعة لأن يكون لدى سرطانات الدريقية خلايا اسطوانية طويلة أو مغزلية الشكل[٧٦]. وتحتوي حوالي ٨٠٪ من هذه الأورام على خلايا انقسامية (الجدول ٧ — ٧). ويحدث أيضاً غزو للمحفظة الليفية والأوعية الدموية، ولكن هذا تم وصفه عند المصابين بغدومات حميدة. كما يمكن أن تحدث نقيلات في الغدد الليمفاوية، وارتشاح ليمفاوي وتنكس كيسي داخل الغدة الدريقية. ويمكن أن يوجد أيضاً تباين وعدم انتظام كبيران في حجم النواة. الا أن وجود خلايا بارزة، ونوى كبيرة أو عملاقة، يرجح تشخيص غدوم حميد لأن هذه العلامات نادراً ما تشاهد في السرطانات.

الجدول ٧ ـ ٧

التشخيص النسيجي المرضي لسرطان الدريقية

الخصائص	٪
تربيقات ليفية fibrous trabeculae	٩٠
أشكال انقسامية	٨٠
غزو المحفظة الليفية أو الأوعية الدموية	٦٥
فجوات كيسية وشذوذ في الحجم النووي* (خلايا واضحة لها نويات كبيرة أو عملاقة هي من علامات الغدومات الحميدة و يندر وجودها في السرطانات).	
ارتشاح في العقد الليمفاوية أحياناً	
نقيلات بعيدة	٣٠

* تحدث في كل من الغدومات والسرطانات.

و يعتقد بعض اختصاصيي الباثولوجيا أن انقساماً خلوياً واحداً في الورم الدريقي يوحي بالخباثة بقوة[٧٦]، بينما يعتقد آخرون بأن النشاط الانقسامي بمفرده لا يكفي لوضع التشخيص. و ينفر بلاك وأكرمان Blcak and Ackerman [٤٢] من قبول الارتشاح الموضعي كدليل قاطع على الخباثة الدريقية عند المرضى الذين أجريت لهم جراحة دريقية سابقة، و يعانون من فرط دريقي راجع. وهما يعتقدان بأن الأورام الدريقية الحميدة، اذا تمزقت، يمكن أن تنغرس وتنمو موضعياً في مكان الورم السابق. الا أنني وآخرين رأينا سرطاناً دريقياً راجعاً حيث لم يشاهد أي دليل على خباثته أثناء الاستكشاف الدريقي الأول، أو بالفحص الباثولوجي*. الا أن هذه حالة غير عادية، والنشاط الانقسامي بمفرده لا يكفي لاعتماد التشخيص [٤٢].

وتشمل معالجة مرضى سرطان الدريقية استئصالا متصلا للورم الدريقي والعضلات المجاورة، والفص الدرقي في الجانب نفسه، والنسيج الليفي الدهني المحاذي لأن سرطان الدريقية كثيراً ما يغزو الأنسجة المحاذية، بما فيها الغدة الدرقية (الشكل ٧ ــ ١٦). ومن المجدي أيضاً اجراء استئصال متصل للعقد الليمفاوية الموضعية.

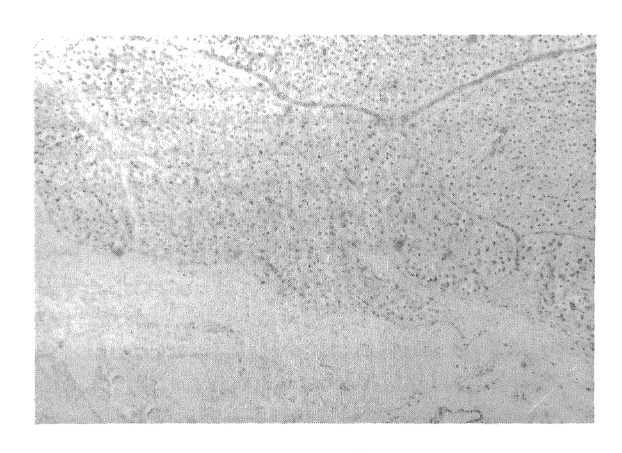
و يوجد السرطان الدريقي النقيلي أكثر ما يمكن في العقد الليمفاوية (٣٠٪)، يليها الرئة (٢٥٪) والكبد (٧٪) والعظم (٥٪)، وفي أعضاء اخرى تشمل الدرقية، والكليتين، والبنكرياس [٢٠٥،٣٨٨]. ويمكن أن يحدث السرطان الدريقي في وجود حالات دريقية أخرى، وعند مرضى فرط الدريقية العائلي أيضاً**. لذلك من الضروري تعيين الغدد الدريقية الأربع حتى لا يترك أي نسيج دريقي شاذ في نهاية العملية. فمثلا، يمكن أن يشتبه بوجود سرطان دريقي نقيلي اذا بقي لدى المريض فرط كلس دموي بعد استئصال السرطان الدريقي، بالرغم من احتمال كونه ناتجاً عن غدوم دريقي متزامن أو غدد دريقية متنسجة خلوياً لم يتم البحث عنها.

ويجب مراجعة الشرائح الباثولوجية الأصلية لمريض فرط الكلس المتبقي أو الراجع لتحديد ما اذا كان الورم الأصلي خبيثاً. ففرط الدريقية الراجع غير عادي بصورة مميزة اذا كانت الأورام حميدة، الا عند مرضى فرط الدريقية العائلي أو مرضى أ ص م MEN [١٠١].

---

* انظر المراجع ٤٢، ٧٦، ١١٣، ١٢٤، و٤٣٩.

* انظر المراجع ١١٣، ١٤٧، ١٦٧، ١٨٠، ٢٢٤، ٢٧٥، ٣٧٤؛ و٤٣٢.



الشكل ٧ ـ ١٦

مقطع هستولوجي من امرأة عمرها ٥١ عاماً تعاني من سرطان دريقي ونقيلات موضعية إضـافة الى غزو المحفظة الدرقية.

ويحدث فرط الكلس الدموي الراجع عند مرضى سرطان الدريقية خلال عامين، بالرغم من أن حدوثه قد يتأخر حتى ١٠ سنوات بعد الجراحة[١٤٧،٢٠٥]. ومن المفيد أحياناً، في تحديد موقع النسيج الدريقي المرضي الباقي، اجراء تصوير صوتي، وتفريسة ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات، أو تصوير طبقي محوري للرقبة والمنصف، إضافة الى قسطرة وريدية مختارة لأخذ عينات دم لقياس الهورمون الدريقي. وفي الغالب، يمكن أن تساعد اعادة الجراحة لمريض سرطان الدريقية الذي يعاني من فرط دريقي راجع أو متبق، في تلطيف فرط الكلس الدموي، ولكنها تندر أن تكون شافية[١٠١،١٦١]. ويمثل الانتشار الموضعي للورم ٦٠٪ من الرجعات recurrences، بينما تكون الرجعة بعيدة عند ٤٠٪. ويجب بذل العناية لئلا يتمزق أي ورم دريقي عند استئصاله، حتى تمتنع فرصة انغراس خلايا الورم المتناثرة موضعياً*. وعموماً، لا تفيد المعالجة بالأشعة للمصابين بنقيلات السرطان الدريقي، بالرغم

* انظر المراجع ٤٢، ٧٦، ١٠١، ١٢٤، و٤٣٩.

من أن هناك تقارير تصف تحسناً مؤقتاً في فرط الكلس الدموي عند حوالي ٢٠٪ الى ٣٠٪ من المرضى الذين عولجوا بالأشعة* . والمعالجة الكيماوية أيضاً غير مجدية في السيطرة على السرطان الدريقي النقيلي، ولكنها تساعد في علاج فرط الكلس الدموي [٣٩١،١٤٧،٣١٧] . و يبقى على قيد الحياة، بعد ٥ سنوات، من مرضى سرطان الدريقية حوالي ٥٠٪، ويموت معظمهم من المضاعفات الاستقلابية المرتبطة بفرط الكلس الدموي [٢٠٥،٣٨٨] . ومسار المرض مع ذلك، متباين، والاستئصال الملطف، لترسبات الورم الراجع الموضعية، مفيد [١٢١] . وأفضل وقت يمكن فيه شفاء مريض بفرط الدريقية الناشيء عن سرطان دريقي هو أثناء الجراحة الأولى [٧،١٠١] .

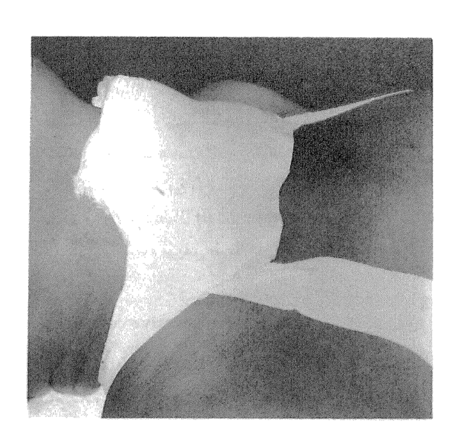
العناية بعد الجراحة Postoperative care

يجب وضع ضماد ضاغط معقم، بعد انتهاء العملية الجراحية مباشرة (الشكل ٧ــ ١٧). ويجب أن يكون الجراح بجانب المريض عندما ينزع الأنبوب الرغامي (رفع التنبيب)، ليتمكن من وضع ضغط مضاد على الرقبة عندما يسعل المريض. و يقلل الضغط من احتمال النزف. وبمجرد تحويل المريض من غرفة العمليات الى غرفة الانعاش، يجب رفع رأس السرير ٢٠ درجة (وضع فاولر منخفض low fowler position)، حتى يقل الضغط في أوردة الرقبة. وتوصي السيدات بلبس صديرية اذا كان الثديان كبيرين، لانها تقلل من الشد على جرح الرقبة الملتئم، بالاتجاه السفلي، و بذلك يقل حدوث التندب الظاهر للعيان. والاجراءات الأخرى بعد العملية عادية. و يستطيع المرضى تناول الطعام متى رغبوا في ذلك. و يعطى الكومبازين compazine (١٠ مغم كل أربع ساعات في العضل أو كتحميلة) حسب الطلب لمعالجة الغثيان. وتعطى كمية متواضعة من الدواء لازالة الألم مثل ٥٠ مغم ميبيريدين (ديميرول) في العضل أو ٦٠ مغم كودائين كل ٣ــ ٤ ساعات عن طريق الفم.

وتشتمل المضاعفات بعد العملية على قصور الكلس الدموي نتيجة «جوع العظم» أو قصور الدريقية، و بحة مؤقتة أو دائمة نتيجة ايذاء عصب الحنجرة الراجع، وانتانات، ونزف، وتكون جدرة keloid .

---

* انظر المراجع ٧٧، ١٢٤، ٢٠٥، ٢٥٢، ٢٨١، و٣٨٨.



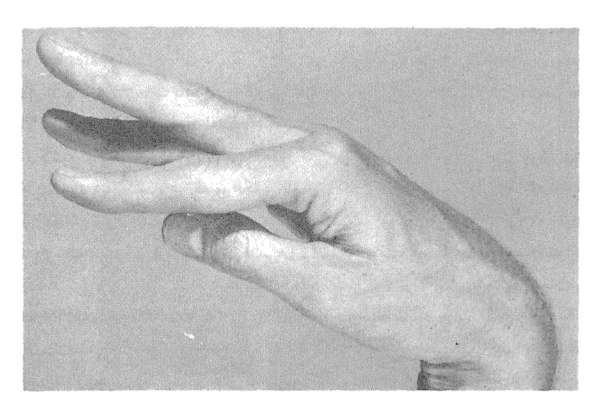
الشكل ٧ ـ ١٧

الضماد الضاغط المستعمل بعد الجراحة على الدرقيّة والدريقيّة.

ويجب أن تكون نسبة حدوث هذه المضاعفات منخفضة جداً (أقل من ٢٪)، ويمكن اخراج معظم المرضى في اليوم الثاني أو الثالث بعد العملية الجراحية. و يبدأ مستوى الكلس المصلي في الانخفاض مباشرة بعد الاستئصال الدريقي لدى معظم المرضى، و يصل الى أدنى مستوى له خلال ٤٨ الى ٧٢ ساعة بعد الجراحة. وكما ذكر سابقاً، فالمرضى الذين لديهم ارتفاع كبير في مستوى الفوسفاتيز القلوي وارتشاف تحت السمحاق subperiosteal resorption، أو التهاب عظم ليفي متكيس، معرضون أكثر ما يمكن، لحدوث قصور كلسي شديد، بسبب «جوع العظم». و يدخل كل من الكلس والفوسفور، عند هؤلاء المرضى، الى العظم المجرد من الكلس، و بذلك يكون كل منهما منخفضاً[٢٢٨]. ويمكن تفريق هؤلاء المرضى عن مرضى قصور الدريقية، لأن مستو يي كل من الكلس والفوسفور منخفضان لدى مرضى «جوع العظم»، بينما يكون مستوى الكلس منخفضاً ومستوى الفوسفور مرتفعاً لدى مرضى قصور الدريقية.

وتشمل الظواهر السريرية لقصور الكلس الدموي خدراً حول الفم، ومذلا paresthesias، وتشنجات عضلية، وتقلصات رسغية قدمية carpopedal spasm، وقلقاً، وفي النهاية اختلاجات convulsions أو تشنجات ظهرية opisthotones. و يضاعف هذه الأعراض فرط التهوية hyperventilation والقلاء الناتج عنه، بينما يمكن أن يخفي الهبوط الكلوي والحماض قصور الكلس الدموي حتى يصبح مستوى الكلس المصلي متدنياً جداً. و يساعد في الكشف عن قصور الكلس الدموي اختبار علامة تشفوستيك Chvostek sign (ارتعاش زاوية الفم في الجهة التي يقرع العصب الوجهي فيها) [٢٠٣]، أو علامة تروسو Trousseau sign [٢٧٥] (الشكل ٧ ـــ ١٨) (تنفخ عاصبة الى ما فوق الضغط الانقباضي بقليل، وتترك لمدة ٣ دقائق، وتراقب المفاصل السنعية السلامية metacarpophalangeal joints، لرؤية ما اذا حدث انثناء فيها مع امتداد المفاصل السلامية) [٢٥٧]. الا أن فحص علامة تروسو الايجابية، يزعج المريض، ويجب لذلك، عدم اجرائه روتينياً. وقد يسبب قصور المغنيزيوم التكزز tetany أيضاً [١٥٣]. و يوجد لدى مرضى التهاب العظم الليفي المتكيس، مستويات مغنيزيوم منخفضة أحياناً، ولذلك يجب قياس مستوى المغنيزيوم اذا لم يستجب التكزز الى المعالجة بالكلس المعوض.

ان التكزز الحاد حالة طبية طارئة. ويجب تطمين المريض ومنع فرط التهوية hyperventilation. واذا كان لدى المريض قصور كلسي دموي طفيف (كالسيوم حوالي ٧ر٥ مغم/ دل) يجب معالجته بالكلس المعوض عن طريق الفم (Os-Cal أو Titralac ٣٠ مل كل ٤ ـــ ٦ ساعات في أثناء اليقظة)، وكربونات الكالسيوم، وجلوبيونات الكالسيوم (شراب Neo-Calglucon، ١ ـــ ٣ ملاعق صغيرة ٣ مرات يومياً). والمستحضر الأخير أكثرها استساغة، وأحسنها امتصاصاً، الا أنه باهظ الثمن ولذلك يستعمل Titralac و Os-cal, وكربونات الكالسيوم أكثر منه. واذا كان قصور الكلس الدموي شديداً، يعطى الكلس عندئذ في الوريد (١٠ ـــ ٢٠ مل محلول كلوريد الكالسيوم ١٠٪) خلال ٥ ـــ ١٠ دقائق، أو حتى يختفي التكزز. ويمكن اضافة ١٠ ـــ ٥٠ مل ١٠٪ كلوريد الكالسيوم الى لتر محلول ملح فسيولوجي أو محلول ديكستروز ٥٪. ويجب اعطاء المحلول بسرعة تكفل ابقاء الكلس المصلي عادياً. ومن المهم جداً عدم اعطاء محلول يحتوي الكلس زرقاً تحت الجلد، لأن تسرب الكلس يسبب نخراً واسعاً في الأنسجة الموضعية في موضع التسريب.



الشكل ٧ ـ ١٨

علامة تروسو Trousseau في تكزز قصور الكلس الدموي.

و يتميز قصور الدريقية بقصور كلس دموي، وفرط فوسفات دموي، وانخفاض الفوسفات البولية أو انعدامها، وارتفاع ارتشاف الفوسفات النبيبي tubular resorption، ومستويات هورمون دريقي منخفضة أو لا يمكن قياسها. وتشمل الظواهر السريرية دواماً، وأظافر هشة، وحاصة (صلعاً) alopecia، وسادات cataracts، واختفاء الحواجب[٣٢٦]. ويمكن أن يكشف التصوير الشعاعي عن تكلس في العقد العصبية الأساسية ganglia basal، والشرايين، والأذن الخارجية.

و يستعمل في المعالجة المزمنة Rocatrol (Calcitriol ٢٥ر٠ الى ٢ ميكروغم يومياً) عن طريق الفم أو ثنائي هيدروتاكيسترول (Hytakerol، AT 10، ٥ر٠ مل)، أو فيتامين د (٢٥٠٠٠ الى ٥٠٠٠٠ وحدة ثلاث مرات يومياً عن طريق الفم). وغالباً ما يكون لدى مرضى قصور الدريقية فرط فوسفات دموي. وتجب معالجة هؤلاء المرضى بهيدروكسيد الألومنيوم مع الوجبات، لابقاء الفوسفور المصلي عادياً. و يربط هيدروكسيد الألومينيوم الفوسفات في القناة الهضمية، وبذلك يزداد فقدان الفوسفور في الغائط. وقد تكون معالجة

قصور الدريقية صعبة لأن الفرق ضئيل بين جرعات فيتامين د الضرورية والسمية [١٩] . لذلك يجب تقييم الكلس المصلي مراراً لدى هؤلاء المرضى.

الحاجة لجراحة أخرى (فرط الدريقية المتبقي أو الراجع)

Need for additional surgery

(persistent and recurrent hyperparathyroidism)

ان نجاح العملية في أثناء الجراحة الأولى على الغدد الدريقية مهم جداً ، لأن اعادة الاستكشاف ، لمعالجة فرط الدريقية المتبقي أو الراجع أو بعد استئصال درقي سابق ، يقدم مشكلات كبيرة ، و يزيد من خطورة المضاعفات [٥٥، ١٠٤] . ويجب أن يكون التشخيص أكيداً قبل اجراء الجراحة الثانية . ويجب مراجعة تقرير العملية السابقة بدقة ، وفحص الشرائح الباثولوجية . فاذا كان فرط الكلس الدموي طفيفاً ، والمريض دون أعراض ، والمهام الكلوية عادية ، فقد يكون من الأفضل ، متابعة هؤلاء المرضى بدقة . وتساعد اختبارات تحديد الموقع كثيراً في تعيين مكان أو أماكن الغدد الدريقية المراوغة . و يوجد لدى معظم مرضى فرط الدريقية المتبقي أو الراجع ، ورم أو أورام دريقية يمكن استئصالها من خلال جرح الرقبة . ونسبة المراضة متدنية اذا اجريت العملية من ذوي الخبرة [١٠٤] . واذا تم تعيين الورم في أحد جانبي الرقبة ، يستعمل الطريق الجانبي أمام العضلة القصية الترقوية الخشائية والى الجانب من العضلات الشريطية Sternocleidomastoid and strap muscles ، ويمكن التضحية بعصب عروة الرقبة ansa cervicalis (hypoglossal) ، و يتجنب هذا الطريق الالتصاقات المركزية و يسمح باستكشاف ممتاز وسريع للأنسجة خلف الدرقية .

وقد تم وصف الاحتشاء الصمي embolic infarction لأ ورام الدريقية في المنصف ، التي يتم تعيينها بتصو ير الشرايين ، عند مرضى فرط الدريقية المتبقي [١٧٨] . وتستدعى هذه الطريقة في علاج أي مريض لا يحتمل المخاطر ، ويحتاج الى شق القص الوسطي . وتحقن مادة تباينية كاملة التركيز في قسطرة مقحمة داخل الشريان الذي يغذي الورم الدريقي . و ينتج عن التأثيرات المجتمعة للفرط التناضحي hyperosmotic ، والسمية الكيماو ية ، والاقفار ischemia ، نخر وتدمير للورم الدريقي .

نتائج فرط الدريقية المعالج
RESULTS OF TREATED HYPERPARATHYROIDISM

ان نتائج معالجة فرط الدريقية الأولي مُرضية تماماً في العادة. ويمكن اخراج معظم المرضى من المستشفى خلال يومين أو ثلاثة أيام بعد الجراحة، والمضاعفات مثل ايذاء عصب الحنجرة الراجع، والبحة الدائمة، والانتان، والنزف ليست شائعة (أقل من ٢٪). وتختفي الأعراض مثل العطاش، والبوال، والبوال الليلي، والامساك خلال عدة أيام عادة. ويختفي التعب الكبير والوهن خلال عدة أسابيع[١٨، ٣٤٣]. ويخف ألم العظم والمفاصل، وأعراض القرحة الهضمية لدى حوالي ٦٠٪ من المرضى أيضاً، كما تقل نوبات المغص الكلوي كثيراً[١٨، ٢٦٢، ٣٤٣، ٤٥٤]. و ينخفض مستوى الكلس المصلي خلال ساعات بعد الاستئصال الدريقي ويحدث أدنى تركيز له بين ٢٤ و ٧٢ ساعة. ثم تبدأ مستويات الكلس بالارتفاع تلقائياً. كما يعود الفوسفور المصلي الى المستويات العادية بعد العملية بوقت قليل أيضاً. و يصبح الفوسفاتيز القلوي عادياً خلال بضعة أسابيع. و يعود الهورمون الدريقي عادة، وليس دائماً، الى المستويات العادية. فقد تبقى مستويات هورمون الدريقية مرتفعة لدى مرضى «جوع العظم» و/أو سوء الامتصاص، ولدى المصابين بفرط كلس بولي غامض من النمط الكلوي. ويختفي الارتشاف تحت السمحاق subperiosteal resorption، وتصبح أورام براون Brown متصلبة، و يتحسن مرضى الاعتلال العظمي osteopenia [٢٢٩].

و يشفى عادة المرضى الذين تم استئصال غدوم منفرد منهم. وفرط الدريقية الراجع نادر الا عند مرضى فرط الدريقية العائلي أو أ ص م MEN [١٠١، ١٠٣، ١٣٨، ٤٣٥]. كما يتم شفاء مرضى الأورام المتعددة وفرط التنسج الخلوي الدريقي الأولي أيضاً، لأن الرجعة غير عادية*. وتشيع الرجعة عند مرضى فرط الدريقية العائلي وأ ص م نوع ١، ويجب متابعة جميع المرضى، الذين لديهم تاريخ مرض عائلي أم لا، بفحص مستوى الكلس المصلي سنوياً [١٠١].

ملخص SUMMARY

وأخيراً، إن فرط الدريقية الأولي اضطراب شائع، و يتسبب عادة عن غدوم دريقي منفرد، وأحياناً عن فرط تنسج خلوي دريقي، وغدومات متعددة، أو سرطان

* انظر المراجع ٤٥، ١٠١، ١٣٨، ١٣٩، ٤٣٥، و ٤٤١.

دريقـي. و يـوضع تشخيص فرط الدريقية الأولي بتسجيل ارتفاع مستوى الكلس والهورمون الـدريـقـي في المـصل في عيـنـة دم واحدة. والتغيرات المخبرية التقليدية هي : فرط كلسي دمـوي، وقـصـور فـوسـفـات دموي، وفرط كلور دموي، وفرط يوريسيميا، ومستوى فوسفاتيز قـلوي مرتفع، ومستوى هورمون دريقي مرتفع. ويمكن تحديد موقع الورم الدريقي قبل العملية بـالـتـصـو يـر الـصـوتـي، وتـفـريسة طرح ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات، أو بالتصو ير الـطـبـقي المحوري. وهذه الفحوصات مفيدة، ولكنها ضرورية فقط للمرضى الذين أجريت لهـم عمليات دريقية غير ناجحة من قبل. و يستدعى الاستئصال الدريقي فعلياً لمعالجة جميع المـصابين بمرض عرضي، أو للمرضى دون مضاعفات ظاهرة ومستوى الكلس الدموي عندهم يـزيـد على ١١ مـغـم/دل. و يـبدو أن المرضى دون أعراض يستفيدون أيضاً من الاستئصال الـدريـقـي، ولـكن المعالجة الجراحية لهؤلاء المرضى مثيرة للجدل. ويجب أن يكون تشخيص فـرط الـدريـقـيـة مـؤكـداً، وأن يـكـون الجراح الذي سيجري العملية مقتنعاً بأن التشخيص صـحـيـح، والا سـيـتـم اجـراء عـملية جراحية غير كافية. وعند استكشاف الرقبة، يفحص مـعـظـم الجـراحين كـلا جـانـبـي الـرقبة، و يستأصلون الغدة الشاذة. ويجب مشاهدة الغدد الـدريـقـيـة الأ ربـع، ولـكـن خزع الغدد الدريقية العادية أمر اختياري. ويجرى لمرضى فرط الـتـنـسج الخلوي الأولي والثانوي استئصال دريقي دون الكامل، وتستأصل الغدة السعترية لأنـه كـثيراً ما توجد غدة دريقية خامسة أو عدة غدد دريقية أثرية. ويجب الاحتفاظ بارقاء hemostasis دقـيـق في أثـنـاء الجـراحـة، لأن لون الغدد الدريقية مهم جداً لتعيينها. وصبغ الدهن بالدم يحجبه ويجعله يبدو كالنسيج الدريقي.

ويجـب تـقـييم المريض بعد العملية الجراحية بالنسبة لقصور الكلس الدموي، حتى يـتـوقـف مـسـتـوى الـكـلس عن الهبوط (بعد ٤٨ ساعة عادة). و يستفيد معظم مرضى فرط الـدريـقـيـة مـن الاسـتـئصال الدريقي، من الناحيتين العرضية والاستقلابية. و يوجد لدى المرضى ذوي مـسـتـو يات الكلس والهورمون الدريقي العالية وسن، وقهم (فقدان الشهية)، ونـقـصـان في الـوزن، وفراغ، و وهن، وتعب أكثر. وعندما تكون مستو يات الكلس المصلية مـرتـفـعـة أكثر (كلس ٥ر١٤ مغم/دل)، يدخل المرضى الى المستشفى بحالة ذهول أو غيبوبة. وكثيراً ما يكون لدى المرضى الأخيرين تاريخ حديث لفقدان الوزن، وهم معرضون أكـثـر لأن يـكـون لـديـهـم ارتشاف تحت السمحاق subperosteal resorption، والتهاب

العظم الليفي المتكيس، والتهاب البنكرياس، واعتلال قرني شريطي. و يوجد لدى حوالي ٤٠٪ من هؤلاء المرضى، ورم دريقي مجسوس. وليس معروفاً ما اذا كانت الظواهر السريرية مرتبطة بفرط الكلس الدموي بمفرده، أو بارتفاع مستوى الهورمون الدريقي بمفرده، أو بكلا مستويي الهورمون الدريقي والكلس، لأن مستو ييهما يرتفعان عادة في آن واحد معاً. وهناك قلة من مرضى فرط الدريقية الأولي أسو ياء الكلس الدموي (٥٪)، ولدى بعضهم فرط كلس دموي متقطع (٣٠٪)، ولدى معظمهم فرط كلس دموي طفيف أو متوسط (٦٠٪)، ولدى قلّة منهم (٥٪) فرط كلس دموي شديد.

المراجع

REFERENCES

1. Abbasi, A.A., et al.: Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis, Ann. Intern. Med. 90:324, 1979.
2. Abrams, D.E., et al.: Antacid induction of phosphate depletion syndrome in renal failure, West. J. Med. 120:157, 1974.
3. Adams, P.H., and Jowsey, J.: Bone and mineral metabolism in hyperthyroidism: an experimental study, Endocrinology 81:735, 1967.
4. Adams, P.H., et al.: Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in man, Q. J. Med. 36:1, 1967.
5. Akerstrom, G., Malmaeus, J., and Bergstrom, R.: Surgical anatomy of human parathyroid glands, Surgery 95:14, 1984.
6. Albright, F.: Page out of the history of hyperparathyroidism, J. Clin. Endocrinol. 8:637, 1948.
7. Albright, F., Aub, J.C., and Bauer, W.: Hyperparathyroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by 17 cases from one clinic, JAMA 102:1276, 1934.
8. Albright, F., et al.: Acute atrophy of bone (osteoporosis) simulating hyperparathyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1:711, 1941.
9. Aldesas, A.S.: Clinical experiences of the lesser known manifestations of hyperparathyroidism, Proc. R. Soc. Med. 54:489, 1961.
10. Aldinger, K.A., and Samaan, N.A.: Hypokalemia with hypercalcemia: prevalence and significance in treatment, Ann. Intern. Med. 87:571, 1977.
11. Alepa, F.P., et al.: Relationship between glycogen storage disease and tophacious gout, Am. J. Med. 42:58, 1967.
12. Aloia, J., et al.: Parathyroid function in acromegaly, Horm. Res. 6:145, 1975.
13. Altura, B.M., Altura, B.T., and Gebrewold, A.: Magnesium deficiency and hypertension: correlation between magnesium deficient diets and microcirculatory changes in situ, Science 223:1315, 1984.
14. Alveryd, A., et al.: Primary hyperplasia of the parathyroid, Acta Chir. Scand. 141:24, 1975.
15. Anning, S.T., et al.: The toxic effects of calciferol, Q. J. Med. 17:203, 1948.
16. Arnaud, C.D.: Immunochemical heterogeneity of circulating parathyroid hormone in man: sequel to an original observation by Berson and Yalow, Mt. Sinai J. Med. (NY) 40:422, 1973.
17. Aurbach, G.D., and Potts, J.T., Jr.: The parathyroids, Ad. Metab. Dis. 1:45, 1964.
18. Aurbach, G.D., et al.: Hyperparathyroidism: recent studies, Ann. Intern. Med. 70:566, 1975.
19. Avioli, L.V.: The therapeutic approach to hypoparathyroidism, Am. J. Med. 57:34, 1974.
20. Ayala, G., et al.: Acute hyperphosphatemia and acute persistent renal insufficiency induced by oral phosphate therapy, Ann. Intern. Med. 83:520, 1975.

21. Baker, R., and Sison, F.: Demonstration of altered tissue mucopolysaccharides in renal calculus diseases by selective staining techniques, J. Urol. 72:1032, 1954.
22. Ballard, H.S., Frame, B., and Hartsock, R.J.: Familial multiple endocrine adenoma–peptic ulcer complex, Medicine (Baltimore) 43:481, 1964.
23. Barbezat, G.O., and Grossman, M.I.: Intestinal secretion: stimulation by peptides, Science 174: 422, 1974.
24. Barbour, G.L., et al.: Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extra renal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D, N. Engl. J. Med. 305:440, 1981.
25. Barnicot, N.A.: Local action of vitamin A on bone, J. Anat. 84:374, 1950.
26. Barnicot, N.A., and Datta, S.P.: Vitamin A and bone. In Bourne, G.H., editor: The biochemistry and physiology of bone: physiology and pathology, Vol. 2, New York, 1972, Academic Press, pp. 197-229.
27. Barreras, R.F.: Calcium and gastric secretion, Gastroenterology 64:1168, 1973.
28. Batuman, V., et al.: The role of lead in gout nephropathy, N. Engl. J. Med. 304:520, 1981.
29. Baxter, J.D., and Bondy, P.K.: Hypercalcemia of thyrotoxicosis, Ann. Intern. Med. 65:429, 1966.
30. Beck, D., Leviten, H., and Epstein, F.H.: Effect of intravenous infusions of calcium on renal concentrating ability, Am. J. Physiol. 197:1118, 1959.
31. Becker, M.A.: Patterns of phosphoribosylphrophosphate and ribose-5-phosphate concentration and generation in fibroblast from patients with gout and purine overproduction, J. Clin. Invest. 57:308, 1976.
32. Bell, G.O., and Arnold, W.T.: Primary hyperparathyroidism: report of two unusual cases, Lahey Clin. Bull. 6:197, 1950.
33. Bell, N.H., and Bartter, F.C.: Transient reversal of hyperabsorption of calcium and of abnormal sensitivity to vitamin D in a patient with sarcoidosis during episode of nephritis, Ann. Intern. Med. 61:702, 1964.
34. Bell, N.H., and Bartter, F.C.: Studies on 47Ca metabolism in sarcoidosis: evidence for increased sensitivity of bone to vitamin D, Acta Endocrinol. 54:173, 1967.
35. Bell, N.H., et al.: Evidence that increased circulating 1, 25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis, J. Clin. Invest. 64:218, 1979.
36. Belsey, R., Deluca, H.F., and Potts, J.T., Jr.: Competitive binding assay for vitamin D and 25-OH vitamin D, J. Clin. Endocrinol. Metab. 33:554, 1971.
37. Bender, R.A., and Hansen, H.A.: Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma: a prospective study of 200 patients, Ann. Intern. Med. 80:205, 1974.
38. Benson, R.C., Jr., et al.: Immunoreactive forms of circulating parathyroid hormone in primary and ectopic hyperparathyroidism, J. Clin. Invest. 54:175, 1974.
39. Bess, M.A., Edis, A.J., and van Heerden, J.A.: Hyperparathyroidism and pancreatitis, JAMA 243: 246, 1980.
40. Bilezikian, J.P.: The medical management of primary hyperparathyroidism, Ann. Intern. Med. 96:198, 1982.
41. Bilezikian, J.P., et al.: Pseudogout after parathyroidectomy, Lancet 1:7801, 1973.
42. Black, B.K., and Ackerman, L.V.: Tumors of the parathyroid: a review of 23 cases, Cancer 3:415, 1950.
43. Black, M.D., and Zimmer, J.F.: Hyperparathyroidism, with particular reference to treatment review of 207 proved cases, Arch. Surg. 72:830, 1956.
44. Black, W.C. III, and Utley, J.R.: The differential diagnosis of parathyroid adenoma and chief cell hyperplasia, Am. J. Clin. Pathol. 49:761, 1968.
45. Block, M.A., Frame, B., and Jackson, C.E.: The efficacy of subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism due to multiple gland involvement, Surg. Gynecol. Obstet. 147:1, 1978.
46. Blum, M., Kirsten, M., and Worth, M.H.: Reversible hypertension caused by the hypercalcemia of hyperparathyroidism, vitamin D toxicity, and calcium infusion, JAMA 237:262, 1977.
47. Bolman, R.M., et al.: Stimulation of gastrin secretion in the pig by parathyroid hormone and its inhibition by thyrocalcitonin, Endocrinology 100: 1014, 1977.
48. Boonstra, C.E., and Jackson, C.E.: Hyperparathyroidism detected by routine serum calcium analysis: prevalence in a clinic population, Ann. Intern. Med. 63:468, 1965.
49. Bordier, P., et al.: Bone changes in adult patients with abnormal thyroid function (with special reference to 45Ca kinetics and quantitative histology), Proc. R. Soc. Med. 60:1132, 1967.
50. Bouillon, R., and DeMoor, P.: Parathyroid function in patients with hyper- or hypothyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 38:999, 1974.
51. Boxer, M., et al.: Anemia in primary hyperparathyroidism, Arch. Intern. Med. 137:588, 1977.
52. Boyce, W.H., and Garvey, F.K.: The amount and nature of the organic matrix in urinary calculi: a review, J. Urol. 76:213, 1956.
53. Boyce, W.H., et al.: Organic matrix of urinary calculi, Acta Radiol. 50:543, 1958.
54. Bradford, R.H., et al.: Effects of parathyroid extract II: changes preceding renal calcification, Am. J. Physiol. 203:676, 1962.
55. Brennan, M.F.: Reoperation for suspected hyperparathyroidism. In Kaplan, E.L., editor: Surgery of the thyroid and parathyroid glands, New York, 1983, Churchill Livingstone Inc., p. 168.

56. Brennan, M.F., et al.: Autotransplantation of cryopreserved parathyroid tissue in man, Ann. Surg. 189:139, 1979.
57. Breuer, R.I., and McPherson, H.T.: Hypercalcemia in concurrent hyperthyroidism and hyperparathyroidism, Arch. Intern. Med. 118:310, 1966.
58. Brickman, A.S., Massry, S.G., and Coburn, J.W.: Changes in serum and urinary calcium during treatment with hydrochlorothiazide, J. Clin. Invest. 51:945, 1972.
59. Brinton, G.S., Jubiz, W., and Lagerquist, L.D.: Hypertension in primary hyperparathyroidism: the role of the renin-angiotensin system, J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:1025, 1975.
60. Broadus, A.E.: Mineral metabolism. In Felig, P., et al., editors: Endocrinology and metabolism, New York, 1981, McGraw-Hill Book Co.
61. Broadus, A.E., et al.: Nephrogenous cyclic AMP as a parathyroid function test, J. Clin. Invest. 60:771, 1977.
62. Broadus, A.E., et al.: A detailed evaluation of oral phosphate therapy in selected patients with primary hyperparathyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 56:953, 1983.
63. Brunner, H., and Rothmund, M.: Primärer Hyperparathyroidismus, Pancreatitis, und Cholelithiasis, Dtsh. Med. Wochenschr. 98:426, 1973.
64. Bunch, T.W., and Hunder, G.C.: Ankylosing spondylitis and primary hyperparathyroidism, JAMA 225: 1108, 1973.
65. Burman, K.D., et al.: Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism, Ann. Intern. Med. 84:668, 1976.
66. Burnett, C.H., et al.: Hypercalcemia without hypercalciuria or hypophosphatemia, calcinosis, and renal insufficiency: syndrome following prolonged intake of milk and alkali, N. Engl. J. Med. 240:787, 1949.
67. Caffey, J.: Chronic poisoning due to excess of vitamin A: description of clinical and roentgen manifestations in seven infants and young children, Am. J. Roentgenol. 65:12, 1951.
68. Calandra, D.B., et al.: Parathyroid cysts: a report of 11 cases including two associated with hyperparathyroid crises, Surgery 94:887, 1984.
69. Cameron, J.L., Zuidema, G.D. and Margolis, S.: A pathogenesis for alcoholic pancreatitis, Surgery 77:754, 1975.
70. Canale, D.D., and Donabedian, R.K.: Hypercalcitoninemia in acute pancreatitis, J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:738, 1975.
71. Cantarow, A., Stewart, H.L., and Housel, E.L.: Experimental acute hyperparathyroidism: morphologic changes, Endocrinology 22:13, 1938.
72. Canterbury, J.M., Levey, G.S., and Reiss, E.: Activation of renal cortical adenylate cyclase by circulating immunoreactive parathyroid hormone fragments, J. Clin. Invest. 52:524, 1973.
73. Carlson, H.E., Levine, G.A., and Goldberg, N.J.: Hyperprolactinemia in multiple endocrine adenomatosis, type 1, Arch. Intern. Med. 138:1807, 1978.
74. Carone, F.A., et al.: The effects upon the kidney of transient hypercalcemia induced by parathyroid extract, Am. J. Pathol. 36:77, 1960.
75. Carroll, P.R., and Clark, O.H.: Milk alakli syndrome: does it exist and can it be differentiated from primary hyperparathyroidism? Ann. Surg. 197:427, 1983.
76. Castleman, B.: Tumors of the parathyroid glands. In Castleman, B., and Roth, S.I., editors: Atlas of tumor pathology, Sec. 4, FASC 15, Washington, Armed Forces Institutes of Pathology, National Research Council, 1978.
77. Castleman, B., and McNeely, B.U., editors: Case records of Massachusetts General Hospital, N. Engl. J. Med. 285:1422, 1971.
78. Castleman, B., Scully, R.E., and McNeely, B.U., editors: Case records of Massachusetts General Hospital (Case 8-1974), N. Engl. J. Med. 290:504, 1974.
79. Castro, J.H., Genuth, S.M., and Klein, L.: Comparative response to parathyroid hormone in hyperthyroidism and hypothyroidism, Metabolism 24: 839, 1975.
80. Cervi-Skinner, S.J.: Lithium carbonate-induced hypercalcemia, West. J. Med. 127:527, 1977.
81. Chapuy, M.C., et al.: Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on hypercalcemia produced by bone metastasis, J. Clin. Invest. 65:1243, 1980.
82. Charboneau, J.W., et al.: High-resolution ultrasound-guided percutaneous needle biopsy and intraoperative ultrasonography of a cervical parathyroid adenoma in a patient with persistent hyperparathyroidism, Mayo Clinic Proc. 58:497, 1983.
83. Cholst, I.N., et al.: The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects, N. Engl. J. Med. 310:1221, 1984.
84. Chong, G.C., et al.: Medullary carcinoma of the thyroid gland, Cancer 35:695, 1975.
85. Christensson, T.: Lithium, hypercalcemia, and hyperparathyroidism. Lancet 2:144, 1976.
86. Christensson, T., Hellstrom, K., and Wengle, B.: Blood pressure in subjects with hypercalcemia and primary hyperparathyroidism detected in a health screening program, Eur. J. Clin. Invest. 7:109, 1977.
87. Christensson, T., et al.: Prevalence of hypercalcemia in a health screening in Stockholm, Acta Med. Scand. 200:131, 1976.
88. Christiansen, J.: Gastric secretion of pepsin in patients with primary hyperparathyroidism before and after removal of parathyroid adenomas, Scand. J. Gastroenterol. 8:337, 1973.

89. Christiansen, J.: Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer disease, Scand. J. Gastroenterol. 9:111, 1974.
90. Christiansen, J., and Aagaard, P.: Gastric secretion of calcium and inorganic phosphorus in patients with primary hyperparathyroidism, Scand. J. Gastroenterol. 6:569, 1971.
91. Christiansen, J., and Aagaard, P.: Parathyroid adenoma and gastric acid secretion, Scand. J. Gastroenterol. 7:445, 1972.
92. Clark, I., and Smith, M.R.: Effects of hypervitaminosis A and D in skeletal metabolism, J. Br. Chem. 239:1266, 1964.
93. Clark, O.H.: Hyperparathyroidism due to primary cystic parathyroid hyperplasia, Arch. Surg. 113: 748, 1978.
94. Clark, O.H.: Parathyroid cysts, Am. J. Surg. 135:395, 1978.
95. Clark, O.H.: Hyperparathyroidism and pancreatitis, JAMA 244:2413, 1980.
96. Clark, O.H.: Method for diagnosing the cause of hypercalcemia. In Najarian, J.S., and Delaney, J.S., editors: Endocrine surgery, Book 2, Miami, Fl., 1981, Symposia Specialists, p. 201.
97. Clark, O.H.: Parathyroid localization, Med. Times 100:95, 1982.
98. Clark, O.H., and Arnaud, C.D.: Hyperparathyroidism: incidence, diagnosis, and problems. In Kaplan, E.L., editor, Surgery of the thyroid and parathyroid glands, New York, 1983, Churchill Livingstone Inc., p. 143.
99. Clark, O.H., and Goldman, L.: Prophylactic subtotal parathyroidectomy should be discouraged. In Varco, R.L., and Delaney, J.P., editors: Controversy in surgery, Philadelphia, 1976, W.B. Saunders Co., p. 53.
100. Clark, O.H., Gooding, G.A.W., and Ljung, B.M.: Localization of parathyroid adenoma by ultrasonography and aspiration biopsy cytology, West. J. Med. 135:154, 1981.
101. Clark, O.H., Hunt, T.K., and Way, L.: Recurrent hyperparathyroidism, Ann. Surg. 184:391, 1976.
102. Clark, O.H., and Taylor, S.: Persistent and recurrent hyperparathyroidism, Br. J. Surg. 59:555, 1972.
103. Clark, O.H., and Way, L.W.: The hypercalcemic syndrome: hyperparathyroidism. In Friesen, S., editor: Surgical endocrinology: Clinical syndromes, 1978, pp. 237-264.
104. Clark, O.H., et al.: Localization procedures in patients requiring reoperation for hyperparathyroidism, World J. Surg. 8:466, 1984.
105. Clubb, J.S., Posen, S., Neale, F.C.: Disappearance of a serum paraprotein after parathyroidectomy, Arch. Intern. Med. 114:616, 1964.
106. Coburn, J.W., et al.: The physiochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure, Arch. Intern. Med. 124:302, 1969.
107. Coe, F.L., et al.: Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria, J. Clin. Invest. 52:134, 1973.
108. Cogan, M., et al.: Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism, Am. J. Med. 65:963, 1978.
109. Condon, J.R., et al.: The aetiology of hypocalcemia in acute pancreatitis, Br. J. Surg. 62:115, 1975.
110. Cope, C.L.: Base changes in the alkalosis produced by the treatment of gastric ulcer with alkalosis, Clin. Sci. 2:287, 1936.
111. Cope, O.: The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital, N. Engl. J. Med. 274:1174, 1966.
112. Cope, O., and Donaldson, G.A.: Relation of thyroid and parathyroid glands to calcium and phosphorus metabolism: study of a case with coexistent hypoparathyroidism and hyperthyroidism, J. Clin. Invest. 16:329, 1937.
113. Cope, O., Nardi, G.L., and Castleman, B.: Carcinoma of the parathyroid glands: four cases among 148 patients with hyperparathyroidism, Ann. Surg. 138:661, 1953.
114. Cope, O., et al.: Pancreatitis: a diagnostic clue to hyperparathyroidism, Ann. Surg. 145:857, 1957.
115. Cope, O., et al.: Primary chief cell hyperplasia of the parathyroid glands: a new entity with surgery of hyperparathyroidism, Ann. Surg. 148:375, 1958.
116. Cope, O., et al.: Vicissitudes of parathyroid surgery: trials of diagnosis and management in 51 patients with a variety of disorders, Ann. Surg. 154:451, 1961.
117. Cornbleet, M., Bondy, P.K., and Powles, T.J.: Fatal irreversible hypercalcemia in breast cancer, Br. Med. J. 1:145, 1977.
118. Creutzfeldt, W., et al.: Gastrin and G-cells in the antral mucosa of patients with pernicious anemia, acromegaly, and hyperparathyroidism and in a Zollinger-Ellison tumor of the pancreas, Eur. J. Clin. Invest. 1:146, 1971.
119. Crumb, C.K., et al.: Effects of volume expansion, purified parathyroid extract, and calcium on renal bicarbonate absorption in the dog, J. Clin. Invest. 54:1287, 1974.
120. David, N.J., Verner, J.V., and Engel, F.L.: The diagnostic spectrum of hypercalcemia, Am. J. Med. 33:88, 1962.
121. Davies, D.R., Dent, C.E., and Ives, D.R.: Successful removal of single metastases in recurrent parathyroid carcinoma, Br. Med. J. 1:397, 1973.
122. Davies, D.R., Dent, C.E., and Willcox, A.: Hyperparathyroidism and steatorrhea, Br. Med. J. 2:1133, 1956.
123. Davis, H.L., Jr., et al.: Hypercalcemia complicating breast cancer: clinical features and management, Oncology 28:126, 1973.
124. De Wesselow, O.L.V., and de Wardener, H.E.: Carcinoma of the parathyroid gland with hyperparathyroidism, Lancet 1:820, 1949.

125. Deftos, L.J., and Neer, R.: Medical management of hypercalcemia of malignancy. In Creger, W.P., editor: Annual review of medicine, Palo Alto, Calif., 1974, Annual Review, Inc., p. 323.

126. Dekker, A., Watson, C.E., and Barnes, E.L.: The pathological assessment of primary hyperparathyroidism and its impact on therapy, Ann. Surg. 190:671, 1979.

127. Dent, C.E., and Harper, C.M.: Plasma-alkaline-phosphatase in normal adults and in patients with primary hyperparathyroidism, Lancet 1:559, 1963.

128. Dent, C.E., and Watson, L.: The hydrocortisone test in primary and tertiary hyperparathyroidism, Lancet 2:662, 1968.

129. Dent, R., et al.: Hyperparathyroidism: gastric acid secretion and gastrin, Ann. Surg. 176:360, 1972.

130. Dimich, A.S., et al.: Idiopathic periostitis with hypercalcemia, Am. J. Med. 42:828, 1967.

131. Donegan, W.L., and Spiro, H.M.: Parathyroids and gastric secretion, Gastroenterology 38:750, 1960.

132. Donowitz, M., et al.: Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis, Ann. Intern. Med. 83: 778, 1975.

133. Doppman, J.L., et al.: Aspiration of enlarged parathyroid glands for parathyroid hormone assay, Radiology 148:31, 1983.

134. Downie, W.W., et al.: Hypercalcemic crises as presentation of Addison's disease, Br. Med. J. 1:145, 1977.

135. Drivas, G., Ward, M., and Kerr, D.: Immobilization hypercalcemia in patients on regular hemodialysis, Brit. Med. J. 3:468, 1975.

136. Duarte, C.G., et al.: Thiazide-induced hypercalcemia, N. Engl. J. Med. 284:838, 1971.

137. Edis, A.J., Purnell, D.C., and van Heerden, J.A.: The undescended parathymus: an occasional cause of failed neck exploration for hyperparathyroidism, Ann. Surg. 190:64, 1979.

138. Edis, A.J., van Heerden, J.A., and Scholz, D.A.: Results of subtotal parathyroidectomy for primary chief cell hyperplasia, Surgery 86:462, 1979.

139. Edis, A.J., et al.: "Conservative" versus "liberal" approach to parathyroid neck exploration, Surgery 8:466, 1977.

140. Edmondson, H.A., and Berne, C.J.: Calcium changes in acute pancreatitic necrosis, Surg. Gynecol. Obstet. 79:240, 1944.

141. Edmondson, H.A., and Fields, I.: Relation of calcium and lipids to acute pancreatic necrosis, Arch. Intern. Med. 69:177, 1942.

142. Edmondson, H.A., et al.: Calcium, potassium, magnesium, and amylase disturbances in acute pancreatitis, Am. J. Med 12:34, 1952.

143. Eisenberg, E.: Effect of serum calcium level and parathyroid extracts on phosphate and calcium excretion in hypoparathyroid patients, J. Clin. Invest. 44:942, 1965.

144. Eisenberg, E.: Effect of intravenous phosphate on serum strontium and calcium, N. Engl. J. Med. 282:889, 1970.

145. Elias, E.G., and Evans, J.T.: Hypercalcemic crises in neoplastic diseases: management with mithramycin, Surgery 71:631, 1972.

146. Ellis, C., and Nicoloff, D.M.: Hyperparathyroidism and peptic ulcer disease, Arch. Surg. 96:114, 1968.

147. Ellis, H.A., Floyd, M., and Herbert, F.K.: Recurrent hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma, J. Clin. Pathol. 24:596, 1971.

148. Elomaa, L., et al.: Long-term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases, Lancet 1:146, 1983.

149. Engfeldt, B., Gardell, S., and Hellstrom, J.: Effect of experimentally induced hyperparathyroidism on renal function and structure, Acta Radiol. 29:15, 1958.

150. Engfeldt, B., Gardell, S., and Largergren, C.: Studies of renal function and structure in experimental hyperparathyroidism, Acta Chir. Scand. 123:137, 1962.

151. Engle, M.B.: Mobilization of mucoprotein by parathyroid extract, Arch. Pathol. 53:339, 1952.

152. Erdheim, J.: Zur normalen und pathologischen histologie der glandula thyreoidea, parathyreoidea, und hypophysis, Beitr. Pathol. Anat. 33:158, 1903.

153. Estep, H., et al.: Hypocalcemia due to hypomagnesemia and reversible parathyroid hormone unresponsiveness, J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 842, 1969.

154. European PTH study group (EPSG): Interlaboratory comparison of radioimmunological parathyroid hormone determination, Eur. J. Clin. Invest. 8:149, 1978.

155. Falko, J.M., et al.: Primary hyperparathyroidism and anemia, Arch. Intern. Med. 136:887, 1975.

156. Farrugia, R., et al.: Diagnostic chief cell lipid differences in hyperfunctioning parathyroids: morphometric confirmation, Lab. Invest. 46:23A, 1982.

157. Ferlin, G., et al.: Parathyroid scintigraphy with a new double-tracer ($^{99m}T_c$-201 Tl) technique, J. Endocrinol. Invest. 5:101, 1982.

158. Ferris, T.F., et al.: Renal potassium wasting induced by vitamin D, J. Clin. Invest. 41:1222, 1962.

159. Fialkow, P.J., et al.: Multicellar origin of parathyroid adenomas, N. Engl. J. Med. 297:696, 1977.

160. Fischer, J.A., Blum, J.W., and Binswanger, U.: Acute parathyroid hormone response to epinephrine in vivo, J. Clin. Invest. 52:2434, 1973.

161. Flye, M.W., and Brennan, M.F.: Surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma, Ann. Surg. 193:425, 1981.

162. Foley, T.P., Jr., et al.: Familial benign hypercalcemia, J. Pediatr. 81:1060, 1972.

163. Fontaine, O., Pavlovitch, H., and Balsan, S.: 25 hydroxycholecalciferol metabolism in hypophysectomized rats, Endocrinology 102:1822, 1978.

164. Frame, B., et al.: Hypercalcemia and skeletal effects in chronic hypervitaminosis A, Ann. Intern. Med. 80:44, 1974.

165. Fraser, D.L.: Hypophosphatasia, Am. J. Med. 22:730, 1957.
166. Fraser, D.R., and Kodicek, E.: Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite, Nature 228:764, 1970.
167. Frayha, R.A., et al.: Familial parathyroid carcinoma, Lab. Med. J. 25:299, 1972.
168. Freeman, J.B.; Sherman, B.M., and Mason, E.E.: Cervical thymectomy, Arch. Surg. 3:359, 1976.
169. Friedman, J., and Raisz, L.G.: Thyrocalcitonin: inhibitor of bone resorption in tissue culture, Science 150:1465, 1965.
170. Friedman, W.F., and Roberts, W.C.: Vitamin D and supravalvular aortic stenosis syndrome, Circulation 34:77, 1966.
171. Fucik, R.F., et al.: Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man, J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:152, 1975.
172. Gabriel, R., Joekes, A.M., and Orton, E.: Hypervitaminosis D, anemia, and renal failure, Postgrad. Med. J. 46:455, 1970.
173. Gallagher, J.C., and Wilkinson, R.: The effect of ethinyloestradiol on calcium and phosphorus metabolism of post-menopausal women with primary hyperparathyroidism, Clin. Sci. Mol. Med. 45:785, 1973.
174. Galsako, C.S.B., et al.: The effect of prostaglandin synthesis inhibitors and diphosphonates on tumor induced osteolysis, Br. J. Surg. 67:493, 1980.
175. Ganguli, P., et al.: Antral-gastrin hyperplasia in peptic ulcer disease, Lancet 1:583, 1974.
176. Garabedian, M., et al.: Control of 25-hydroxycaliferol metabolism by parathyroid glands, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 69:1673, 1973.
177. Gardner, B., et al.: Calcium and phosphate metabolism in patients with disseminated breast cancer: effect of androgens and of prednisone, J. Clin. Endocrinol. Metab. 23:1115, 1963.
178. Geelhoed, G.W., Krudy, A.G., and Doppman, J.L.: Long-term follow-up of patients with hyperparathyroidism treated by transcatheter staining with contrast agent, Surgery 94:849, 1983.
179. Goldbloom, R.B., Gillis, D.A., and Prasad, M.: Hereditary parathyroid hyperplasia: a surgical emergency of early infancy, Pediatrics 49:514, 1972.
180. Golden, A., Canany, J.L., and Kenwin, D.M.: Concurrence of hyperplasia and neoplasia of the parathyroid glands, Am. J. Med. 38:562, 1965.
181. Goldman, L., Gordon, G.S., and Roof, B.S.: The parathyroids: current problems in surgery, Chicago, Ill., 1971, Year Book Medical Publishers Inc., pp. 1-64.
182. Goltzman, D., et al.: Discordant disappearance of bioactive and immunoreactive parathyroid hormone after parathyroidectomy, J. Clin. Endocrinol. Metab. 58:70, 1984.
183. Gooding, G.A.W., et al.: Parathyroid aspiration biopsy via ultrasound guidance in hyperparathyroid patients with prior parathyroid or thyroid surgery, Radiology (In press.)
184. Grimelius, L., et al.: Anatomy and histopathology of human parathyroid glands. In Sommers, S., and Rosen, P.P., editors: Pathology annual, Part 2, Vol. 16, New York, 1981, Appleton-Century-Crofts, pp. 1-24.
185. Guerra, L.E., et al.: Prediction of radiographic severity of renal osteodystrophy by serum values, Int. Urol. Nephrol. 12:65, 1980.
186. Haddad, J.E., and Chyu, K.J.: Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol, J. Clin. Endocrinol. Metab. 33:992, 1971.
187. Hajjar, E.T., and Jaber, R.: Hypercalcemia in pheochromocytoma, J. Med. Liban. 26:269, 1973.
188. Haldimann, B., et al.: Renal function and blood levels of divalent ions in acute pancreatitis, Min. Elect. Metab. 3:190, 1980.
189. Harris, W.H., and Heaney, R.D.: Skeletal renewal and bone disease, N. Engl. J. Med. 280:193, 1969.
190. Harrison, M.T., Harden, R. McG., and Alexander, W.D.: Some effects of parathyroid hormone in thyrotoxicosis, J. Clin. Endocrinol. Metab. 24:214, 1964.
191. Haverbach, B.J., et al.: Trypsin, trypsinogen, and trypsin inhibitor in human pancreatitic juice, Am. J. Med. 29:424, 1960.
192. Heath, H., III, Hodgson, S.F., and Kennedy, M.A.: Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community, N. Engl. J. Med. 302:189, 1980.
193. Heath, H., III, and Purnell, D.C.: Urinary cyclic 3',5'-adenosine monophosphate responses to exogenous and endogenous parathyroid hormone in familial benign hypercalcemia and primary hyperparathyroidism, J. Lab. Clin. Med. 96:924, 1980.
194. Hedman, I., et al.: A clinical evaluation of radiation-induced hyperparathyroidism based on 148 surgically treated patients, World Surg. 8:96, 1984.
195. Hellstrom, J.: Hyperparathyroidism and gastroduodenal ulcer, Acta Chir. Scand. 116:207, 1958.
196. Hellstrom, J., Birke, G., and Edvall, C.A.: Hypertension in hyperparathyroidism, Br. J. Urol. 30:13, 1958.
197. Hendrix, J.Z.: Abnormal skeletal mineral metabolism in sarcoidosis, Ann. Intern. Med. 64:797, 1966.
198. Henke, J.A., Thompson, N.W., and Kaufer, H.: Immobilization hypercalcemic crises, Arch. Surg. 110:321, 1975.
199. Henriksson, C.: Acute hyperparathyroidism and acute pancreatitis, Acta Pathol. Microbiol. Scand. 50:42, 1960.
200. Heuper, W.: Metastatic calcifications in organs of dog after injection of parathyroid extract, Arch. Pathol. 3:14, 1927.
201. Hochgelerent, E.L., and David, D.S.: Acute pancreatitis secondary to calcium infusion in a dialysis patient, Arch. Surg. 108:218, 1974.
202. Hodgson, S.F., and Heath, H. III: Asymptomatic primary hyperparathyroidism: treat or follow, Mayo Clin. Proc. 56:521, 1981.

203. Hoffman, E.: The Chvostek sign: a clinical study, Am. J. Surg. 96:33, 1958.
204. Hollander, D.: Mechanism and site of small intestinal uptake of vitamin D_3 in pharmacological concentrations, Am. J. Clin. Nutr. 29:970, 1976.
205. Holmes, E.C., Morton, D.L., and Ketcham A.S.: Parathyroid carcinoma: a collective review, Ann. Surg. 169:631, 1969.
206. Hornum, I., and Transbol, I.: Observations on different calcium metabolic patterns in sarcoidosis, Acta Med. Scand. 200:341, 1976.
207. Howard, J.E., and Meyer, R.J.: Intoxication with vitamin D, J. Clin. Endocrinol. Metab. 8:895, 1948.
208. Howard, J.E., et al.: Hyperparathyroidism: case report illustrating spontaneous remission due to necrosis of adenoma, and study of incidence of necrosis of parathyroid adenomas, J. Clin. Endocrinol. Metab. 13:997, 1953.
209. Hsu, F.S.F., et al.: Rapid localization of parathyroid tumors by selective venous catheterization and parathyroid hormone bioassay, Surgery 94:873, 1983.
210. Hughes, W.S., et al.: The relationship between serum gastrin, parathyroid hormone, and calcium, Clin. Res. 18:607, 1970.
211. Hyman, L.R., et al.: Immobilization hypercalcemia, Am. J. Dis. Child. 124:723, 1972.
212. Imrie, C.W., et al.: Parathyroid hormone and calcium homeostasis in acute pancreatitis, Br. J. Surg. 65:717, 1978.
213. Jacobs, T.P., et al.: Hypercalcemia of malignancy: treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate, Ann. Intern. Med. 94:312, 1981.
214. James, D.G., et al.: A tale of two cities: a comparison of sarcoidosis in London and New York, Arch. Intern. Med. 123:187, 1969.
215. Jennison, J.: Observations made on group of employees with duodenal ulcer, Am. J. Med. Sci. 196:654, 1938.
216. Johannesson, A.J., and Raisz, L.G.: Effects of low medium magnesium concentration on bone resorption in response to parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in organ culture, Endocrinology 113:2294, 1983.
217. Johansson, H., and Wermer, I.: Dysproteinemia, malignancy, and hyperparathyroidism, Am. Intern. Med. 83:121, 1975.
218. Johansson, H., et al.: Gastric secretion in hyperparathyroid subjects before and after parathyroid surgery, Uppsala J. Med. Sci. 79:155, 1974.
219. Johnson, D.C., and Stiel, J.N.: Pancreatitis following parathyroid surgery, Med. J. Aust. 2:25, 1977.
220. Johnson, R.D., and Conn, J.W.: Hyperparathyroidism with a long period of normocalcemia, JAMA 210:2063, 1969.
221. Jones, K.L., and Smith, D.W.: The Williams elfin facies syndrome, J. Pediatr. 86:718, 1975.
222. Jung, A.: Comparison of two parental diphosphonates in hypercalcemia of malignancy, Am. J. Med. 72:221, 1982.
223. Jung, A., et al.: Inhibition by two diphosphonates of bone lysis in tumor-conditioned media, Cancer Res. 41:3233, 1981.
224. Jung, A., et al.: Use of dichloromethylene diphosphonate in metastatic bone disease, N. Engl. J. Med. 308:1499, 1983.
225. Kammerman, S., and Canfield, R.E.: Effect of porcine calcitonin on hypercalcemia in man, J. Clin. Endocrinol. Metab. 31:70, 1970.
226. Kane, M.G., O'Dorisco T.M., and Kress, G.J.: Production of secretory diarrhea by intravenous infusion of vasoactive intestinal polypeptide, N. Engl. J. Med. 309:1482, 1983.
227. Kanis, J.A., and Russell, R.E.G.: Rate of reversal of hypercalcemia and hypercalciuria induced by vitamin D and its 1 alpha-hydroxylated derivatives, Br. Med. J. 1:78, 1977.
228. Kaplan, E.L., et al.: Postoperative hypoparathyroidism diagnosis and management. In Kaplan, E.L., editor: Surgery of the thyroid and parathyroid glands, New York, 1983, Churchill Livingstone Inc., p. 262.
229. Kaplan, R.A., et al.: Metabolic effects of parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:415, 1976.
230. Kasdon, E.J., et al.: Surgical pathology of hyperparathyroidism, Am. J. Surg. Pathol. 5:381, 1981.
231. Katz, C.M., and Tzagouronis, M.L.: Chronic adult hypervitammosis A with hypercalcemia, Metabolism 21:1171, 1972.
232. Keating, F.R., Jr., et al.: The relations of age and sex to the distribution of values in healthy adults of serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase total proteins, albumin, and blood urea, J. Lab. Clin. Med. 73:825, 1969.
233. Kellett, H.A., MacLaren, I.F., and Toft, A.D.: Gout and pseudogout precipitated by parathyroidectomy, Scott. Med. J. 27:250, 1982.
234. Kelley, W.N., et al.: A specific enzyme defect in gout, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 57:1735, 1967.
235. Kelly, T.R.: Relationship of hyperparathyroidism to pancreatitis, Arch. Surg. 97:267, 1968.
236. Kenny, F.M., et al.: Metabolic studies in a patient with ideopathic hypercalcemia of infancy, J. Pediatr. 62:531, 1963.
237. Kerins, C., and Said, S.I.: Hyperglycemic and glycogenolytic effects of vasoactive intestinal polypeptide, Proc. Soc. Exp. Ther. Med. 142:1014, 1973.
238. Kestleloot, H., and Geboers, J.: Calcium and blood pressure, Lancet 1:813, 1982.
239. Keynes, W.M., and Caird, F.I.: Hypocalcemic primary hyperparathyroidism, Br. Med. J. 1:208, 1970.
240. Kim, H., et al.: Plasma insulin disturbances in primary hyperparathyroidism, J. Clin. Invest. 50:2596, 1971.

241. Kivirikko, K.I.: Urinary excretion of hyproxyproline in health and disease, Int. Rev. Connect. Tissue Res. 5:93, 1970.
242. Kleeman, C.R., et al.: Effect of variations in sodium intake on calcium excretion in normal humans, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115:29, 1964.
243. Knochel, J.P.: The pathophysiology and chemical characteristics of severe hypophosphotemia, Arch. Intern. Med. 137:203, 1977.
244. Kramer, W.M.: Association of parathyroid hyperplasia with neoplasia, Am. J. Clin. Pathol. 53:275, 1970.
245. Krook, L.: On the etiology of "primary parathyroid hyperplasia," Rev. Can. Biol. 24:63, 1965.
246. Kukreja, S.C., et al.: Pheochromocytoma causing excessive parathyroid hormone production and hypercalcemia, Ann. Intern. Med. 79:838, 1973.
247. Kukreja, S.C., et al.: Effect of adrenergic agents on parathyroid hormone secretion in man, Clin. Res. 22:473, 1974.
248. Labhardt, A.: Klinik der inneren Sekretion unter Mitarbeit von G.R. Constam, Berlin, 1957, Springer, p. 845.
249. Lafferty, F.W.: Pseudohyperparathyroidism, Medicine (Baltimore) 45:247, 1966.
250. Lafferty, F.W.: Primary hyperparathyroidism: changing clinical spectrum, prevalence of hypertension, and discriminant analysis of laboratory tests, Arch. Intern. Med. 141:1761, 1981.
251. Lancer, S.R., et al.: The effect of growth hormone on parathyroid function in rats, Endocrinology 98:1289, 1976.
252. Larmi, T.K.I., et al.: Parathyroid carcinoma: a case report, Acta Chir. Scand. 142:471, 1976.
253. Law, W.M., et al.: Vitamin D metabolism in familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia) differs from that in primary hyperparathyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 58:744, 1984.
254. Lee, D.B.N., Zawada, E.T., and Kleeman, C.R.: The pathophysiology and clinical aspects of hypercalcemic disorders, West. J. Med. 129:278, 1978.
255. Lee, J.C., et al.: Hypercalcemia in disseminated coccidiomycosis, N. Engl. J. Med. 297:431, 1977.
256. Lemann, J., Jr., and Donatelli, A.A.: Calcium intoxication due to primary hyperparathyroidism, Ann. Intern. Med. 60:447, 1964.
257. Lewis, T.: Trousseau's phenomenon in tetany, Clin. Sci. 4:361, 1942.
258. Li Volsi, V.A., and Feind, C.R.: Parathyroid adenoma and nonmedullary thyroid carcinoma, Cancer 38:1391, 1976.
259. Lick, R.F., Hart, W., and Gurtner, T.: Ulcus ventriculi bei Medikamentosem Pseudhyperparathyreoidismus durch AT 10, Med. Klin. 59:1267, 1964.
260. Lief, P.D., et al.: Sarcoidosis and primary hyperparathyroidism: An unusual association, Am. J. Med. 47:825, 1969.
261. Linden, V.: Vitamin D and the heart, Compr. Ther. 1:34, 1975.
262. Linos, D.A., et al.: Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer disease, Arch. Surg. 113:384, 1978.
263. Ljunghall, S., and Akerstrom, G.: Urate metabolism in primary hyperparathyroidism, Urol. Int. 37:73, 1982.
264. Ljunghall, S., and Hedstrand, H.: Serum phosphate inversely related to blood pressure, Br. Med. J. 1:553, 1977.
265. Llach, F., Felsenfeld, A.J., and Haussler, M.R.: The pathophysiology of altered calcium in rhabdomyolysis-induced acute renal failure, N. Engl. J. Med. 305:117, 1981.
266. Loeb, R.F.: Chemical changes in blood in Addison's disease, Science 76:420, 1932.
267. Low, J.C., et al.: Ionic calcium determination in primary hyperparathyroidism, JAMA 223:152, 1973.
268. Lowe, C.E., Bird, E.D., and Thomas, W.C.: Hypercalcemia in myxedema, J. Clin. Endocrinol. Metab. 22:261, 1962.
269. Lowe, D.K., et al.: Hyperparathyroidism and pregnancy, Am. J. Surg. 145:611, 1983.
270. Lueg, M.C.: Asymptomatic primary hyperparathyroidism, Hosp. Pract. 17:29, 1982.
271. Lumb, G.A., Mawer, E.B., and Stanbury, S.W.: The apparent vitamin D resistance of chronic renal failure, Am. J. Med. 50:421, 1971.
272. Madvig, P., Young, G., and Marcus, R.: Assessment of adenosine 3'5'-monophosphate excretion and an oral calcium tolerance test in the diagnosis of mild primary hyperparathyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 58:480, 1984.
273. MacIntyre, I.: Calcitonin: an introductory review. In Taylor, S., editor: Calcitonin proceedings of the symposium on thyrocalcitonin and the C cells, London, 1968, William Heinemann.
274. Makhlouf, G.M., Said, S.I., and Yau, W.M.: Interplay of vasoactive intestinal peptide (VIP) and synthetic VIP fragments with secretin, and octapeptide of cholecystokinin (OCTA-CCK), on pancreatic and biliary secretion, Gastroenterology 66:737, 1974.
275. Mallette, L.E., et al.: Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism, Am. J. Med. 57:642, 1974.
276. Mallette, L.E., et al.: Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features, Medicine (Baltimore) 53:127, 1974.
277. Mallette, L.E., et al.: Factors that influence the assessment of parathyroid graft function, Ann. Surg. 199:192, 1984.
278. Mandl, F.: Klinisches und Experimenteles zur Frage der lakalisierten und generalisiereten Osteitis Fibrosa, Arch. Klin. Chir. 143:1, 1926.
279. Manios, S.G., and Atener, I.: A study of vitamin D metabolism in ideopathic hypercalcemia of infancy, Acta Pediatr. Scand. 55:600, 1966.
280. Mannix, H.: Primary hyperparathyroidism in children, Am. J. Surg. 129:528, 1975.

281. Mansour, K.A., and Letton, A.H.: Adenocarcinoma of the parathyroid gland: review of the literature and report of one case, Am. Surg. 33:378, 1967.
282. Marcus, R., Madvig, P., and Young, G.: Age-related changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal humans, J. Clin. Endocrinol. Metab. 58:223, 1984.
283. Marshall, J.P., Winnacker, J.L., and Anast, C.S.: Hypercalcitoninemia in acute pancreatitis, Clin. Res. 22:618A, 1974.
284. Martin, L., and Canseco, J.D.: Pancreatic calculosis, JAMA 135:1055, 1947.
285. Marx, S.J., et al.: An association between neonatal severe primary hyperparathyroidism and familial hypocalciuria in 300 patients, N. Engl. J. Med. 306:257, 1982.
286. Marx, S.J., et al.: Familial hypocalciuric hypercalcemia, N. Engl. J. Med. 307:416, 1982.
287. Mather, H.G.: Hyperparathyroidism with normal serum calcium, Br. Med. J. 2:424, 1953.
288. McCarron, D.A., Morris, C.D., and Cole, C.: Dietary calcium in human hypertension, Science 217:267, 1982.
289. McDermott, M.T., et al.: Reduced bone mineral content in totally thyroidectomized patients: possible effect of calcitonin deficiency, J. Clin. Endocrinol. Metab. 56:936, 1983.
290. McGeown, M.G., and Montgomery, D.A.D.: Multiple myelomatosis stimulating hyperparathyroidism, Br. Med. J. 1:86, 1956.
291. McGuigan, J.E., Colwell, J.A., and Franklin, J.: Effect of parathyroidectomy on hypercalcemic hypersecretory peptic ulcer disease, Gastroenterology 66:269, 1974.
292. McMahon, M.J., et al.: Parathyroid function during acute pancreatitis, Br. J. Surg. 69:95, 1982.
293. McMillan, D.E., and Freeman, R.B.: The milk alkali syndrome: a study of the acute disorder with comments on the development of the chronic condition, Medicine 44:485, 1965.
294. Meakins, J.L., et al.: Total parathyroidectomy: parathyroid hormone levels and supernumerary glands in hemodialysis patients, Clin. Invest. Med. 7:21, 1984.
295. Meltzer, L.E., et al.: Acute pancreatitis secondary to hypercalcemia of multiple myeloma, Ann. Intern. Med. 57:1008, 1962.
296. Meunier, P.J., et al.: Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on Paget's disease of bone, Lancet 2:489, 1979.
297. Meyers, W.P.L.: Hypercalcemia in neoplastic disease, AMA Arch. Surg. 80:308, 1960.
298. Mieher, W.C., Jr., Thibaudeau, Y., and Frame, B.: Primary hyperparathyroidism: a diagnostic challenge, Arch. Intern. Med. 107:361, 1961.
299. Miller, S.S., et al.: Parathyroid function in patients with pheochromocytoma, Ann. Intern. Med. 82: 372, 1975.
300. Mintz, D.H., et al.: Hyperuricemia in hyperparathyroidism, N. Engl. J. Med. 265:116, 1961.
301. Mixter, C.G., Keynes, W.M., and Cope, O.: Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism, N. Engl. J. Med. 266:265, 1962.
302. Mizrahi, A., London, R.D., and Gribetz, D.: Neonatal hypocalcemia: its causes and treatment, N. Engl. J. Med. 278:1163, 1968.
303. Monchik, J.M., et al.: Parathyroid surgery: the role of chief cell intracellular fat staining with osmium carmine in the intraoperative management of patients with primary hyperparathyroidism, Surgery 94:877, 1983.
304. Monteleone, J.A., et al.: Transient neonatal hypocalcemia, hypomagnesemia, and high serum parathyroid hormone with maternal hyperparathyroidism, Ann. Intern. Med. 82:670, 1975.
305. Morris, R.C., Jr., Nigon, K., and Reed, E.: Evidence that the severity of depletion of inorganic phosphate determines the severity of the disturbance of adenine nucleotide metabolism in the liver and renal cortex of the fructose-loaded rat, J. Clin. Invest. 61:209, 1978.
306. Mueller, H.: Sex, age, and hyperparathyroidism, Lancet 1:449, 1969.
307. Muldowney, F.P., et al.: Ionized calcium levels in normocalcemic hyperparathyroidism, Ir. J. Med. Sci. 142:223, 1973.
308. Mundy, G.R., Wilkinson, R., and Heath, D.: Comparative study of available medical therapy for hypercalcemia of malignancy, Am. J. Med. 74:421, 1983.
309. Mundy, G.R., et al.: Bone-resorbing activity in supernatants from lymphoid cell lines, N. Engl. J. Med. 290:867, 1974.
310. Mundy, G.R., et al.: Evidence for the secretion of an osteoclast-stimulating factor in myeloma, N. Engl. J. Med. 291:1041, 1974.
311. Murphy, D.L., et al.: Hypercalcemia and gastric secretion in man, J. Appl. Physiol. 21:1607, 1966.
312. Myers, W.P.L.: Hypercalcemia in neoplastic disease, AMA Arch. Surg. 80:308, 1960.
313. Myers, W.P.L.: Studies on serum calcium regulation, Adv. Intern. Med. 11:163, 1962.
314. Nadarajah, A., et al.: Calcium metabolism in acromegaly, Br. Med. J. 4:797, 1968.
315. Naglor, J.M.: A case of hypothyroidism and nephrocalcinosis, Arch. Dis. Child. 30:165, 1955.
316. Naimby-Luxmoore, J.C., et al.: A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 55:303, 1982.
317. Newton, N.C., and Sunich, M.G.: Hyperfunctioning parathyroid carcinoma, Med. J. Aust. 2:219, 1968.
318. Nichols, G., Jr., and Flanagan, B.: Normocalcemic hyperparathyroidism, Trans. Assoc. Am. Physicians 80:314, 1967.
319. Nordin, B.E.: Biochemical aspects of parathyroid function and of hyperparathyroidism, Adv. Clin. Chem. 4:275, 1961.

320. Okerlund, M., et al.: High sensitivity pre-operative localization of parathyroid tumors by nuclear imaging in 50 proven cases, Ann. Surg. 200:381, 1984.
321. Ostrow, J.D., Blanshard, G., and Gray, S.J.: Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism, Am. J. Med. 29:769, 1960.
322. Page, F.: Diagnostic problems: case of malignant melanoma, steatorrhea, Paget's disease, and hyperparathyroidism, Arch. Middlesex Hosp. 4:215, 1954.
323. Paloyan, D., Paloyan, E., and Harper, P.V.: Glucagon-induced hypocalcemia, Metabolism 16:35, 1967.
324. Paloyan, E., et al.: Inter-relationships between parathyroids and islets of langerhans, Fed. Proc. Abst. 25:494, 1966.
324a. Pang, P.K.T., et al.: Structure activity relationship of parathyroid hormone separation of the hypotensive and hypercalcemic properties, Endocrinology 112:284, 1983.
325. Parfitt, A.M.: Chlorothiazide-induced hypercalcemia in juvenile osteoporosis and hyperparathyroidism, N. Engl. J. Med. 281:55, 1969.
326. Parfitt, A.M.: Surgical, idiopathic, and other varieties of parathyroid hormone-deficient hypoparathyroidism. In DeGroot, L.J., et al., editors: Endocrinology, New York, Grune & Stratton Inc., 1979, p. 755.
327. Parfitt, A.M.: Thiazide-induced hypercalcemia in vitamin D-treated hypoparathyroidism, Ann. Intern. Med. 77:557, 1972.
328. Parfitt, A.M., and Dent, C.E.: Hyperthyroidism and hypercalcemia, Q. J. Med. 39:171, 1970.
329. Patterson, M., et al.: Gastric secretion and chronic hyperparathyroidism, Arch. Surg. 99:9, 1969.
330. Peacock, M., Robertson, W.G., and Nordin, B.E.C.: Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity, Lancet 1;384, 1969.
331. Pearse, A.G.E.: The APUD cell concept and its implications in pathology, Pathol. Ann. 9:27, 1974.
332. Pearse, A.G.E., and Polak, J.M.: Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas, Gut 12:783, 1971.
333. Pearce A., et al.: The endocrine polypeptide cells of the human stomach, duodenum, and jejunum, Gut 11:649, 1970.
334. Pederson, K.O.: Hypercalcemia in Addison's disease, Acta Med. Scand. 181:691, 1967.
335. Pont, A.: Multiple endocrine neoplasia syndromes, West. J. Med. 132:301, 1980.
336. Popoutzer, M.M., et al.: The acute effect of chlorothiazide on serum-ionized calcium, J. Clin. Invest. 55:1295, 1975.
337. Posen, S., Clifton-Bligh, P., and Wilkinson, M.: Paget's disease of bone and hyperparathyroidism: coincidence or causal relationship? Calcif. Tis. Res. 26:107, 1978.
338. Powell, D., et al.: Non-parathyroid humoral hypercalcemia in patients with neoplastic diseases, N. Engl. J. Med. 289:176, 1973.
339. Prinz, R.A., et al.: Radiation-associated hyperparathyroidism: a new syndrome, Surgery 82:296, 1977.
340. Punsar, S., and Somer, T.: The milk-alkali syndrome: a report of three illustrative cases and a review of the literature, Acta Med. Scand. 173:435, 1963.
341. Purnell, D.C., et al.: Primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study, Am. J. Med. 50:670, 1971.
342. Purnell, D.C., et al.: Treatment of primary hyperparathyroidism, Am. J. Med. 56:800, 1974.
343. Pyrah, L.N., Hodgkinson, A., and Anderson, C.K.: Primary hyperparathyroidism, Br. J. Surg. 53:16, 1966.
344. Raisz, L.G., et al.: Inhibition of bone resorption in tissue culture by thyrocalcitonin. In Taylor, S., editor: Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and the C cells, London, 1968, William Heinemann, pp. 215-222.
345. Raisz, L.G., et al.: Comparison of commercially available parathyroid hormone immunoassays in the differential diagnosis of hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism or malignancy, Ann. Intern. Med. 91:739, 1979.
346. Ranson, J.: Acute pancreatitis, Curr. Probl. Surg. 16:1, 1979.
347. Rasmussen, H., and Bordier, P.: The physiological and cellular basis of metabolic bone disease, edition 1, Baltimore, 1974, Williams & Wilkins, p. 193.
348. Reeder, D.D., et al.: Influence of hypercalcemia on gastric secretion and serum gastrin concentrations in man, Ann. Surg. 172:540, 1970.
349. Reeve, T.S., and Delbridge, L.W.: Pancreatitis following parathyroid surgery, Ann. Surg. 195:158, 1982.
350. Reeves, C.D., et al.: Differential diagnosis of hypercalcemia by the chloride/phosphate ratio, Am. J. Surg. 130:166, 1975.
351. Reifenstein, E.C., Jr., and Albright, T.F.: Paget's disease: its pathologic physiology and the importance of this in the complications arising from fracture and immobilization, N. Engl. J. Med. 231:343, 1944.
352. Reiner, M., et al.: Abnormal calcium metabolism in normocalcemic sarcoidosis, Br. Med. J. 2:1473, 1976.
353. Reinhoff, W.F., Jr.: The surgical treatment of hyperparathyroidism, Ann. Surg. 131:917-944, 1950.
354. Resnick, L.M., et al.: Divalent cations in essential hypertension: relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity, N. Engl. J. Med. 309:888, 1983.
355. Reynolds, J.J., et al.: The effect of two diphosphonates on the resorption of mouse calvaria *in vitro*, Calcif. Tissue Res. 10:302, 1972.

356. Ribovich, M.L., and DeLuca, H.F.: Intestinal calcium transport: parathyroid hormone and adaptation to dietary calcium, Arch. Biochem. Biophys. 175:256, 1976.
357. Riggs, B.L., et al.: The nature of metabolic bone disorder in acromegaly, J. Clin. Endocrinol. Metab. 34:911, 1972.
358. Robertson, C.E., Duff, A.J., and Murino, J.: Hyperparathyroidism with ulcerative colitis, Br. J. Clin. Pract. 35:363, 1981.
359. Robertson, G.M., Jr., et al.: Inadequate parathyroid response in acute pancreatitis, N. Engl. J. Med. 294:512, 1976.
360. Rogers, H.M.: Parathyroid adenoma and hypertrophy of the parathyroid glands, JAMA 130:22, 1946.
361. Rogers, H.M., et al.: Primary hypertrophy and hyperplasia of parathyroid glands associated with duodenal ulcer: report of an additional case with special reference to metabolic, gastrointestinal, and vascular manifestations, Arch. Intern. Med. 79: 307, 1947.
362. Rosenthal, F.D., and Roy, S.: Hypertension and hyperparathyroidism, Br. Med. J. 4:396, 1972.
363. Roth, S.I.: Recent advances in parathyroid gland pathology, Am. J. Med. 50:612, 1971.
364. Roth, S.I., and Gallagher, M.J.: The rapid identification of "normal" parathyroid glands by the presence of intracellular fat, Am. J. Pathol. 84:521, 1976.
365. Roth, S.I., Wang, C.A., and Potts, J.T.: The team approach to primary hyperparathyroidism, Hum. Pathol. 6:645, 1975.
366. Rothman, M.: Acute hyperparathyroidism in a patient after initiation of lithium therapy, Am. J. Psychiatry 139:362, 1982.
367. Rubin, R.P.: The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones, Pharmacol. Rev. 22:389, 1970.
368. Russell, R.M., et al.: Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites, N. Engl. J. Med. 291:435, 1974.
369. Said, S.I., and Mutt, V.: Isolation from porcine intestinal wall of a vasoactive octacosapeptide related to secretin and to glucagon, Eur. J. Biochem. 28:199, 1972.
370. St. Goar, W.T.: Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism: a review of 45 cases, Ann. Intern. Med. 46:102, 1957.
371. Salem, R., and Taylor, S.: Hyperparathyroidism in pregnancy, Br. J. Surg. 66:648, 1979.
372. Samaan, N.A., et al.: Hypercalcemia in patients with known malignant disease, Surgery 80:382, 1976.
373. Saxe, A.: Parathyroid transplantation: a review, Surgery 95:507, 1984.
374. Schantz, A., and Castleman, B.: Parathyroid carcinoma, Cancer 31:600, 1973.
375. Schneeberger, E.E., and Morrison A.B.: Increased susceptibility of magnesium-deficient rats to a phosphate-induced nephropathy, Am. J. Pathol. 50:549, 1967.
376. Schnur, M.J., Appel, G.B., and Bilezikian, J.P.: Primary hyperparathyroidism and benign monoclonal gammopathy, Arch. Intern. Med. 137:1201, 1977.
377. Scholz, D.A., and Purnell, D.C.: Asymptomatic primary hyperparathyroidism, Mayo Clin. Proc. 56:473, 1981.
378. Scholz, D.A., et al.: Mediastinal hyperfunctioning parathyroid tumors, Ann. Surg. 178:173, 1973.
379. Schussler, G.C., Verso, M.A., and Nemoto, T.: Phosphaturia in hypercalcemic breast cancer patients, J. Clin. Endocrinol. Metab. 35:497, 1972.
380. Schweitzer, U.G., et al.: Sarcoidosis, hypercalcemia, and primary hyperparathyroidism: the vicissitudes of diagnosis, Am. J. Surg. 142:499, 1981.
381. Scott, J.T., Dixon, A.S., and Bywaters, E.G.: Association of hyperuricemia and gout with hyperparathyroidism, Br. Med. J. 1:1070, 1964.
382. Seegmiller, J.E., Rosenbloom, F.M., and Kelley, W.N.: Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis, Science 155:1682, 1967.
383. Seegmiller, J.E., et al.: Uric acid production in gout, J. Clin. Invest. 40:1304, 1961.
384. Seldin, D.W., and Rector, F.C., Jr.: The generation and maintenance of metabolic alkalosis, Kidney Int. 1:306, 1972.
385. Sell, J.C., et al.: Cholelithiasis in hyperparathyroidism: a neglected manifestation, Arch. Surg. 105:369, 1972.
386. Shai, F., et al.: Hypercalcemia in mycobacterial infection, J. Clin. Endocrinol. Metab. 34:251, 1972.
387. Shane, E., Baquiran, D.C., and Bilezikian, J.P.: Effects of dichloromethylene diphosphonate on serum and urinary calcium in primary hyperparathyroidism, Ann Intern. Med. 95:23, 1981.
388. Shane, E., and Bilezikian, J.P.: Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients, Endocr. Rev. 3:218, 1982.
389. Shasha, S.M., et al.: Improvement in the anemia of hemodialyzed patients following subtotal parathyroidectomy: evidence for the role of secondary hyperparathyroidism in the etiology of the anemia of chronic renal failure, Ir. J. Med. Sci. 14:328, 1978.
390. Shetty, K.R., et al.: Protracted vitamin D intoxication, Arch. Intern. Med. 135:986, 1975.
391. Sigurdsson, G., et al.: Stilbesterol diphosphate in hypercalcemia due to parathyroid carcinoma, Br. Med. J. 1:27, 1973.
392. Simeone, J.F., et al.: High-resolution real-time sonography of the parathyroid, Radiology 141:745, 1981.

393. Singer, F.R., et al.: Mithramycin treatment of intractable hypercalcemia due to parathyroid carcinoma, N. Engl. J. Med. 283:634, 1970.
394. Sipple, J.H.: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland, Am. J. Med. 31:163, 1961.
395. Smith, F.B., and Cooke, R.T.: Acute fatal hyperparathyroidism, Lancet 2:650, 1940.
396. Smith, M.J., and Hey, G.B.: Recurring "red eyes" due to seasonal hypercalcemia, Postgrad. Med. J. 52:86, 1976.
397. Spanos, E., et al.: Effect of growth hormone on vitamin D metabolism, Nature 273:246, 1978.
398. Spargue, R.G., Kvale, W.F., and Priestly, J.T.: Management of certain hyperfunctioning lesions of adrenal cortex and medulla, JAMA 151:629, 1953.
399. Sperling, D., et al.: Altered kinetic property of erythrocyte phosphoribosylpyrophosphate synthetase in excessive purine production, Rev. Eur. Etud. Clin. Biol. 17:703, 1972.
400. Spiegel, A.M., et al.: Neonatal primary hyperparathyroidism with autosomal dominant inheritance, J. Pediatr. 90:269, 1977.
401. Stark, D.S., et al.: High-resolution ultrasonography and computed tomography of thyroid lesions in patients with hyperparathyroidism, Surgery 94:863, 1983.
402. Stark, D.S., et al.: Parathyroid imaging: comparison of high-resolution CT and high resolution sonography, AJR 141:633, 1983.
403. Stark, D.S., et al.: Parathyroid scanning by computed tomography, Radiology 148:297, 1983.
404. Steiner, A.L., Goodman, A.D., and Powers, S.R.: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism, and Cushing's disease: mutiple endocrine neoplasia, type 2, Medicine (Baltimore) 47:371, 1968.
405. Stewart, A.F.: Therapy of malignancy-associated hypercalcemia, Am. J. Med. 74:475, 1983.
406. Stewart, A.F., and Broadus, A.E.: Clinical and biochemical differentiation of primary hyperparathyroidism from malignancy-associated hypercalcemia. In Kaplan, E.L., editor: Surgery of the thyroid and parathyroid glands, New York, 1983, Churchill Livingstone, Inc., p. 200.
407. Stewart, A.F., et al.: Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia: evidence for humoral and non-humoral groups, N. Engl. J. Med. 303:1377, 1980.
408. Stewart, A.F., et al.: Calcium homeostasis an example of resorptive hypercalciuria, N. Engl. J. Med. 306:1136, 1982.
409. Stoeckle, J.D., Hardy, H.L., and Weber, A.L.: Chronic beryllium disease: long-term follow-up of 60 cases and selective review of the literature, Am. J. Med. 46:545, 1969.
410. Stote, R.M., et al.: Hydrochlorothiazide effects on serum calcium and immunoreactive parathyroid hormone concentration, Ann. Intern. Med. 77:587, 1972.
411. Straus, F.H., II, et al.: Five cases of parathyroid lipohyperplasia, Surgery 94:901, 1984.
412. Stremple, J.F., and Watson, C.G.: Serum calcium, serum gastrin, and gastric acid secretion before and after parathyroidectomy for hyperparathyroidism, Surgery 75:841, 1974.
413. Suh, S.M., et al.: Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia: normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone, imparied parathyroid gland function, J. Clin. Invest. 52:153, 1973.
414. Suki, W.N., et al.: Acute treatment of hypercalcemia with furosemide, N. Engl. J. Med. 283:836, 1970.
415. Swinton, N.W., Clerkin, E.P., and Flint, L.D.: Hypercalcemia and familial pheochromocytoma: correction after adrenalectomy, Ann. Intern. Med. 76:445, 1972.
416. Taft, D.A., et al.: Localization of abnormal parathyroid glands using thallium 201, Am. J. Surg. 148:7, 1984.
417. Tanaka, Y., and Deluca, F.A.: The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus, Arch. Biochem. Biophys. 154:566, 1973.
418. Taylor, N.B., and Caven, W.R.: Effect of adrenalectomy on hypercalcemia in rats, Am. J. Physiol. 81:511, 1927.
419. Taylor, R.L., Lynch, H.J., and Wysor, W.A., Jr.: Seasonal influence of sunlight on the hypercalcemia of sarcoidosis, Am. J. Med. 34:221, 1963.
420. Thalassinos, N.C., and Joplin, C.F.: Failure of corticosteroid therapy to correct the hypercalcemia of malignant disease, Lancet 2:537, 1970.
421. Thomas, A.N., et al.: Hypercalcemia of metastatic breast cancer, Surg. Forum 16:70, 1960.
422. Thompson, N.W., Eckhauser, F.E., and Harness, J.K.: The anatomy of primary hyperparathyroidism, Surgerv 92:814, 1982.
423. Thompson, N.W., et al.: Hereditary neonatal hyperparathyroidism, Arch. Surg. 113:100, 1978.
424. Thorgeirsson, U., Costa, J., and Marx, S.J.: The parathyroid glands in familial hypocalciuric hypercalcemia, Human Pathol. 12:229, 1981.
425. Tibblin, S., Bondeson, A.G., and Ljungberg, O.: Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma, Ann. Surg. 195:245, 1982.
426. Tissel, L.E., et al.: Hyperparathyroidism in persons treated with x rays for tuberculous cervical adenitis, Cancer 40:846, 1977.
427. Trigonis, C., et al.: Primary hyperparathyroidism: changing trends over 50 years, Acta Chir. Scand. 149:675, 1983.
428. Tshibangu, K., Oosterwijck, K., and Doumont-Meyvis, M.: Effects of massive doses of ergocalciferol plus cholesterol on pregnant rats and their offspring, J. Nutr. 105:741, 1975.
429. Turbey, W.J., and Passaro, E.: Hyperparathyroidism in the Zollinger-Ellison syndrome, Arch. Surg. 105:62, 1972.

430. Turchi, J.J., et al.: Hyperparathyroidism and pancreatitis, JAMA 180:99, 1962.
431. U.S. National Health Survey: Peptic ulcers reported in interviews, U.S. Public Health Service, Washington, 1960.
432. van Heerden, J.A., et al.: Cancer of the parathyroid glands, Arch. Surg. 114:475, 1979.
433. van Heerden, J.A., et al.: Small part ultrasonography in primary hyperparathyroidism, Ann. Surg. 195:774, 1982.
434. Venkataraman, P.S., et al.: Secondary hyperparathyroidism and bone disease in infants receiving long-term furosemide therapy, Am. J. Dis. Child. 137:1157, 1983.
435. Verdonk, C.A., and Edis, A.J.: Parathyroid "double adenomas": fact or fiction? Surgery 90:523, 1981.
436. Vichayantat, A., et al.: Primary hyperparathyroidism and breast cancer, Am. J. Med. 61:136, 1976.
437. Walker, J.V., et al.: Histoplasmosis with hypercalcemia, renal failure, and papillary necrosis: confusion with sarcoidosis, JAMA 237:1350, 1977.
438. Walser, M., Robinson, B.H., and Duckett, J.W., Jr.: The hypercalcemia of adrenal insufficiency, J. Clin. Invest. 42:456, 1963.
439. Wang, C.A.: Discussion of article by Hatfield, P.M.: Palpable neck masses and multiple bone lesions, JAMA 215:1808, 1971.
440. Wang, C.A.: The anatomic basis of parathyroid surgery, Ann. Surg. 183:271, 1976.
441. Wang, C.A., Castleman, B., and Cope, O.: Surgical management of hyperparathyroidism due to primary hyperplasia, Ann. Surg. 195:384, 1982.
442. Wang, C.A., and Rieder, S.U.: A density test for the intraoperative differentiation of parathyroid hyperplasia from neoplasia, Ann. Surg. 187:63, 1978.
443. Warkany, J., et al.: Estimation of vitamin D in blood serum, J. Lab. Clin. Med. 27:557, 1942.
444. Warren, M.M., Utz, D.C., and Kelalis, P.A.: Concurrence of hypernephroma and hypercalcemia, Ann. Surg. 174:863, 1971.
445. Weir, G.C., et al.: The hypocalcemia of acute pancreatitis, Ann. Intern. Med. 83:185, 1975.
446. Welbourn, R.: Discussion of article (p. 851) by Stremple, J.F., and Watson, C.G., Surgery 75:841, 1974.
447. Welbourn, R.B.: Current status of the apudomas, Ann. Surg. 185:1, 1977.
448. Wells, S.A., Jr., Ellis, G.J., and Gunnells, J.C.: Parathyroid autotransplantation in primary parathyroid hyperplasia, N. Engl. J. Med. 295:57, 1976.
449. Wells, S.A., Jr., Leight, G.S., and Ross, A.J.: Primary hyperparathyroidism, Curr. Probl. Surg. 17:1, 1980.
450. Wells, S.A., Jr., et al.: Preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid tissue, Ann. Surg. 117:93, 1973.
451. Wells, S.A., Jr., et al.: Parathyroid autotransplantation in primary parathyroid hyperplasia, Surgery 81:86, 1977.
452. Wermer, Y.: Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands, Am. J. Med. 16:363, 1954.
453. Wieland, R.G., et al.: Hypervitaminosis A with hypercalcemia, Lancet 1:698, 1971.
454. Wilder, W., Frame, B., and Haubrich, W.: Peptic ulcer in hyperparathyroidism, Ann. Intern. Med. 55:885, 1961.
455. Williams, G.A., et al.: Interrelationship of parathyroid and adrenocortical function in calcium homeostasis in the rat, Endocrinology 95:707, 1974.
456. Wills, M.R., and McGowan, G.K.: Plasma-chloride levels in hyperparathyroidism and other hypercalcemic states, Br. Med. J. 1:1153, 1964.
457. Wilson, S.D., et al.: Does hyperparathyroidism cause hypergastrinemia? Surgery 80:231, 1976.
458. Winnacker, J.L., Becker, K.L., and Katz, S.: Endocrine aspects of sarcoidosis, N. Engl. J. Med. 278:427, 1968.
459. Winters, J.L., et al.: Hypercalcemia complicating immobilization in the treatment of fractures: a case report, J. Bone Joint Surg. (Am.) 48:1182, 1966.
460. Yasudu, K., et al.: Glucose tolerance and insulin secretion in patients with parathyroid disorders, N. Engl. J. Med. 292:501, 1975.
461. Yendt, E.R., Quay, G.F., and Garcia, D.A.: The use of thiazides in the prevention of renal calculi, Can. Med. Assoc. J. 102:614, 1970.
462. Young, A.E., et al.: Localization of parathyroid adenomas by thallium 201 and technetium 99m substraction scanning, Br. Med. J. 286:1384, 1983.



الباب الثامن

فرط الدريقية الثانوي

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

فَرط الدريقيَّة الثّانوي
SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

ان فرط الدريقية الثانوي لا ينشأ بسبب أي مرض دريقي ذاتي، بل نتيجة لهبوط كلوي مزمن أو سوء الامتصاص malabsorption . وتسبب هاتان الحالتان قصور كلس دموي وتغيرات في الالكتروليتات تؤدي الى زيادة حفز الغدد الدريقية، وزيادة افراز الهورمون الدريقي. وسيقتصر النقاش في هذا الباب على قصور الدريقية الثانوي الناشىء عن الهبوط الكلوي المزمن.

وبالرغم من التقدم الكبير في مفهومنا لأسباب فرط الدريقية الثانوي، فان عدداً كبيراً من المرضى، ناشئاً عن عدد أكبر يتلقون ديالا دموياً أو صفاقياً hemodialysis or peritoneal dialysis مزمناً لمدة طويلة من الزمن، يحتاج الى المعالجة الجراحية. ويوجد فرط الدريقية الثانوي مع درجات مختلفة من فرط التنسج الخلوي الدريقي، لدى معظم، ان لم يكن كل مرضى الهبوط الكلوي المزمن؛ والحافز الأعظم لحدوثه هو قصور الكلس الدموي. ويستجيب معظم مرضى فرط الدريقية الثانوي الى المعالجة الطبية الفعالة (زيادة مستويات الكلس وفيتامين د في المصل وتقليل مستويات الفوسفور المصلية)؛ الا أن قلة منهم (حوالي ٥٪ الى ١٠٪) تحتاج الى المعالجة الجراحية (استئصال دريقي دون الكامل)، وذلك بسبب الأعراض أو المضاعفات الاستقلابية الناشئة عن فرط الدريقية الثانوي.

وينشأ عند بعض المرضى المصابين بهبوط كلوي مزمن طويل الأمد، فرط دريقي ثلثي tertiary hyperparathyroidism . ويستمر فرط الدريقية هذا عند هؤلاء المرضى، أو يزداد، بالرغم من ازالة الحافز الأولي لحدوث الفرط الدريقي، أي حتى بعد اغتراس كلية ناجح.

المنشأ المرضي لفرط الدريقية الثانوي
PATHOGENESIS OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

يجب أن نفهم الآلية المتورطة في المنشأ الامراضي لهذه الحالة، حتى نعرف كيف نمنع فرط الدريقية الثانوي، وكيف نعالج المرضى المصابين به. والقاسم المشترك الأعظم

عـند مرضى فرط الدريقية الثانوي، في أي لحظة معينة من تاريخهم المرضي، هو قصور الكلس الدموي. و يفترض أن السبب في ذلك هو زيادة افراز الهورمون الدريقي المعاوض، الذي يصحح هذه الحالة جزئياً. وإن زيادة افراز الهورمون الدريقي عند مرضى فرط الدريقية الثانوي، هي نتيجة أولية لحفز الغدد الدريقية المستمر، حتى يبقى مستوى الكلس المصلي عادياً. والعوامل الأخرى التي قد تكون متورطة أيضاً، هي تغير مستو يات الفوسفات المصلية ومستقلبات فيتامين د غير العادية.

العوامل التي تسهم في حدوث فرط الدريقية الثانوي

Factors contributing to the development of secondary hyperparathyroidism

إن العوامل المتورطة في حدوث فرط الدريقية الثانوي التي يبدو أنها تلعب دوراً في استمرار هذا الاضطراب هي الآتي* :

١. قصور الكلس الدموي.
٢. احتباس الفوسفات وفرط الفوسفات الدموي.
٣. استقلاب فيتامين د المتغير (انخفاض انتاج ١، ٢٥ ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ بسبب نقص ١ ــ ألفا هيدروكسيليز في الكلية) لدى مرضى، تصفية الكلس عندهم أقل من ٣٠ مل/دقيقة.
٤. المقاومة الهيكلية لعمل هورمون الدريقية الذي يزيد الكلس الدموي.
٥. تغير «نقطة ارتكاز» الخلايا الدريقية بالنسبة الى مستوى الكلس المصلي المؤين؛ أو إفراز الهورمون الدريقي المتزايد وغير القابل للاحباط، من عدد كبير من الخلايا الدريقية.
٦. احتباس المغنيزيوم.
٧. اختلال نكوص الهورمون الدريقي.
٨. خلل في صنع بروتين رابط الكلس في الأمعاء.

ومع ذلك، يمكن عادة عكس هذه التغيرات وتأثيراتها (مثلا بعد اغتراس كلية

* انظر المراجع ١، ٣، ٩، ١٠، ١٢، ٢٤، ٤١، ٤٩، ٦٠، ٦٨، ٦٩.

ناجح لمرضى الهبوط الكلوي المزمن). إن التغيرات التقليدية الشاذة، في الكيمياء الحيوية وفسيولوجيا الاستقلاب المعدني والعظمي، عند مرضى الهبوط الكلوي المزمن، تشمل في البداية قصور الكلس الدموي، وفرط الفوسفات الدموي، وانخفاض امتصاص الكلس، وتوازن الكلس السلبي، وزيادة افراز الهورمون الدريقي. وإن أول تغير يمكن الكشف عنه لدى مرضى الهبوط الكلوي المزمن هو زيادة الهورمون الدريقي الفعال مناعياً في المصل. ويحدث هذا عندما تكون نسبة الرشح الكبيبي glomerular filtration rate (GFR) حوالي ٤٠ مل / دقيقة، قبل وجود تغيرات ملموسة في مستويات الفوسفور أو الكلس المصليين [٢]. وفيما بعد، و بتزايد الهبوط الكلوي، يحدث عوز فيتامين د، وارتفاع مستويات الفوسفاتيز القلوي، والتهاب العظم الليفي المتكيس، وارتفاع آخر في مستويات الهورمون الدريقي في الدم.

وقد اقترح بريكر Bricker [٨] وجود احتباس فوسفاتي بتزايد خسارة الكليونات nephrons في المرض الكلوي المزمن، مما يؤدي الى زيادة مستوى الفوسفات المصلي فيما بعد. وهذه الزيادة مصحوبة بصورة مميزة، بانخفاض معاكس في مستوى الكلس المؤين في المصل. و يؤدي انخفاض مستوى الكلس المؤين الى زيادة معاوضة في افراز الهورمون الدريقي، الذي يقلل ارتشاف الفوسفات النبيبي tubular resorption of phosphate (TRP). و يؤدي هذا الى زيادة نسبة تفريغ الفوسفات في كل كليون باق، و بذلك تعود الفوسفات المصلية الى المستوى العادي. وقد أثبت جولدمان و باسيت Goldman and Bassett [٢٧] انخفاض ارتشاف الفوسفات النبيبي لدى مرضى التدهور الكلوي المتزايد. وقد نتج عن ذلك مستويات عادية من الفوسفات المصلية، الى أن انخفضت نسبة الرشح الكبيبي الى حوالي ٢٥ مل / دقيقة.

و يسبب ارتفاع مستويات الفوسفات المصلية، سواء أكان نتيجة اعطاء فوسفات بزرقة وريدية أم عن طريق الفم، ارتفاعاً في مستويات الهورمون الدريقي [٦٠،٦٣]. وليس هذا الارتفاع نتيجة مباشرة للفوسفات، ولكنه نتيجة لانخفاض مستويات الكلس المؤين. ولقد أوضح سلاتابولسكي Slatapolsky وزملاؤه [٦٧] أن باستطاعتهم منع حدوث فرط الدريقية الثانوي وزيادة مستويات الهورمون الدريقي، عند الكلاب المصابة بهبوط كلوي مزمن، بتقليل مدخول الفوسفات بشكل يتناسب مع الانخفاض المتدرج لكتلة الكلية الفعالة.

و بـازديـاد شـدة الهبوط الكلوي ، يصبح عوز فيتامين د أكثر تميزاً ، وسوء امتصاص الكـلس المعوي أكثر وضوحاً [40] . و ينتج انخفاض الكلس الصافي عن خلل في نقل الكلس الـفـعـال ، بـدون أي تـأثير واضـح على الـنسبة التي تمتص سلبياً من القناة الهضمية [56] . وقد يسهـم في سوء امتصاص الكلس أيضاً ، خلل في صنع البروتين رابط الكلس في الأمعاء [3] . الا أن الجـرعـات الـصـغـيـرة مـن ١ ، ٢٥ ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ تجعل امتصاص الـكـلس عـادياً بسرعة ، عندما تعطى لمرضى اليوريميا [10] . وكثيراً ما يستهلك مرضى اليوريميا غـذاء فـقـيـراً بالفوسفات ، يكون الكلس فيه قليلا ، مما يسهم أيضاً في توازن الكلس السلبي عندهم .

و يـبـدو أن مـرضى الهـبـوط الـكـلوي المتوسط (تصفية كرياتينين حوالي ٤٠ مل / دقـيـقـة) الى المتقدم ، يقاومون هورمون الدريقية ، حيث إن تأثيره على الكلس ضعيف جداً عـنـدهـم [48] . ولا تنعكس هذه المقاومة بالديال الدموي ، كما يبدو أنها ليست مرتبطة بشدة فـرط الـدريـقـية [59] . وقد ثبت بالدليل أن عوز فيتامين د يؤثر على استجابة الجهاز الهيكلي الى هـورمـون الـدريـقـيـة ، لأن الاستجابة الهيكلية ضعيفة جداً عند الحيوانات الرخدية rachitic [31] . وتـسـبـب مستو يات الفوسفات المصلية المرتفعة انخفاضاً في تحو يل ٢٥ ــ هيدروكسي فيتامين د ٣ الى المستقلب الفعال ١ ، ٢٥ ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ .

ولا يـزداد افـراز الهورمون الدريقي ، أو تزداد اجزاؤه الفعالة مناعياً و بيولوجياً فقط ، لـدى المـصـابين بمـرض كـلـوي ، وإنما تـزداد أيضـاً أجـزاء الهـورمون الدريقي ذات الطرف الـكـاربـوكـسيلي بـدرجة نسبية أكبر . وسبب الزيادة الأخيرة هو انخفاض تصفية الأجزاء ذات الطرف الكاربوكسيلي ، الخاملة بيولوجياً ، من قبل الكلى المريضة . لذلك تكون مقادير هـورمون الدريقية ، لدى مرضى الهبوط الكلوي ، التي تقاس بمقايسات مناعية شعاعية خاصة بـالأجـزاء ذات الـطـرف الـكـاربوكسيلي أعلى من مستو يات الهورمون الدريقي التي تقاس حـيـو يـاً bioassayable ، أو بمـقـايـسة مناعية شعاعية خاصة بالهورمون الدريقي ذي الطرف الأميني .

الظواهر السريرية لهبوط الكلى المزمن

CLINICAL FEATURES OF CHRONIC RENAL FAILURE

يـشـكـو مـرضى الهـبـوط الـكـلوي الطفيف من أعراض قليلة ، إلا أن مرضى الهبوط

الـكـلـوي الشديد يعانون عادة من فقر الدم، وفي كثير من الحالات فرط ضغط الدم، ومرض وعـائـي قـلـبـي، وآلام في الـعـظـم، واعتلال عضلي داني proximal myopathy، ووهن، وحـكـة. وتـشـمـل الـظـواهـر الأخرى، التي تعزى الى فرط الدريقية الثانوي وفرط الكلس الـدموي كثرة الصداع، وفقدان الوزن، والتعب السريع، وتكلس الأنسجة الرخوة (وعائية، وحـشـو يـة، وحول المفاصل، وجلدية وعينية) مما يسبب نخراً وغرغرينا (calciphylaxis)، وآلاماً مـفـصـلـية، وعيوناً متهيجة نتيجة تكلس الملتحمة أو القرنية، وتمزق الأ وتار، ونقرساً كـاذبـاً، ونـخـراً ظـاهـراً في رأس عـظـم الـفـخـذ؛ وتـشـمـل عند الأطفال مشاشات منزلقة slipped epiphysis وكسوراً كردوسية metaphyseal fractures [١٦،٥٤،٥٧]. ويمكن منع أو عكس معظم هذه الظواهر إن لم يكن كلها أحياناً، بالمعالجة الطبية اللائقة [٢٢،٣٧].

التشخيص والتقييم DIAGNOSIS AND EVALUATION

هـنـاك درجة معينة من فرط الدريقية الثانوي عند جميع مرضى الهبوط الكلوي المزمن بـالـفـعـل، اذا قـلـت تـصـفـيـة الكرياتينين عندهم عن ٤٠ مل/دقيقة. وليس من الصعب تـشـخـيص فرط الدريقية الثانوي عند مرضى الهبوط الكلوي المزمن، ويمكن وضعه بالكشف عـن زيـادة مـسـتـو يـات الهـورمون الدريقي في المصل. وفي البداية تكون مستو يات الكلس المـصـلـيـة عـاديـة أو قـلـيـلـة الانخفاض، ومستو يات الفوسفات المصلية مرتفعة أو عادية أو مـنـخـفـضة لدى مرضى الهبوط الكلوي المزمن؛ و يعتمد ذلك على المدخول الغذائي للكلس، والـفـوسـفـات، وعوامل أخرى. وفي النهاية، ترتفع مستو يات الفوسفات والفوسفاتيز القلوي في الـدم، وتـرتـفـع مستو يات الهورمون الدريقي مجدداً؛ وقد ترتفع أيضاً مستو يات الكلس، **ونـاتـج الـكـلـس × الـفـوسـفـات، ويـحـدث ارتـشـاف تـحـت الـسـمـحـاق sub-periosteal resorption والتهاب العظم الليفي المتكيّس.**

ولا يـوجـد هـنـاك اتـفـاق عـام حول القرار الذي يحدد نقطة بداية المعالجة الطبية أو تنفيذ المعالجة الجراحية، ولكن معظم المرضى لا يحتاجون الى معالجة جراحية اذا ابتدأ العلاج الـطـبـي والـتنظيم الغذائي المناسبان قبل أن يصبح فرط الدريقية الثانوي شديداً. ويجب أن يـبدأ العلاج لمنع فرط الدريقية الثانوي عند مرضى الهبوط الكلوي المزمن عندما تكون تصفية الكرياتينين حوالي ٤٠ مل / دقيقة.

المعالجة MANAGEMENT

إن الهدف من معالجة مرضى الهبوط الكلوي المزمن وفرط الدريقية الثانوي هو المحافظة على تركيز الكلس والفوسفات في الدم ضمن المدى العادي. ويجب أولا أن نتبدىء بغذاء فقير بالفوسفات، للمرضى الذين لديهم ارتفاع في مستو يات الهورمون الدريقي، واعطائهم مواد تر بط الفوسفات مع الطعام، لخفض الفوسفات الى المستو يات العادية. ثم تعطى كميات إضافية من الكلس، عن طريق الفم، لرفع مستوى الكلس ضمن المدى العادي المرتفع (حوالي ١٠ مغم/ دل). ويمكن تحقيق هذا بزيادة مدخول الكلس في الطعام، واعطاء فيتامين د. و بالنسبة الى المرضى الذين يعالجون بالديال الدموي، فأفضل تركيز للكلس في المحلول الديالي dialysate هو ٧ مغم/ دل.

و يتراوح مدخول الفوسفات الغذائي العادي في الولايات المتحدة بين ١ و ٨ر١ غم يومياً. وبما أن اللحوم ومنتوجات الألبان غنية بالفوسفات، فان باستطاعة أي فرد أن يقلل مدخول الفوسفات الغذائي الى حوالي ٦٠٠ الى ٩٠٠ مغم يومياً باستبعاد منتوجات الألبان والاقلال من البروتين. وحيث إن الغذاء الفقير بالفوسفات فقير بالكلس أيضاً، يجب اعطاء كلس اضافي. والحد من الفوسفات الغذائي فقط، فعال في معالجة مرضى الهبوط الكلوي الطفيف (نسبة رشح كبيبي بين ٣٥ و ٦٠ مل/ دقيقة)، ولكنه غير كاف في مرضى الهبوط الكلوي الأكثر تقدماً [٤٧]. فيحتاج المرضى الأخيرون الى مواد تر بط الفوسفات إضافة الى الحد من الفوسفات الغذائي، للمحافظة على مستو يات الفوسفات ضمن المدى العادي. والمركبات المتعددة التي تر بط الفوسفات في القناة الهضمية معددة في الجدول ٨ ــ ١.

الجدول ٨ ـ ١

المركبات التي تر بط الفوسفات

الاسم التجاري	الاسم العلمي	الشكل المتوافر
Alu-Caps	هلامة هيدروكسيد الألمنيوم	كبسولات (٦ر٠ غم)
Amphojel	هلامة هيدروكسيد الألمنيوم	أقراص (٣ر٠ و٦ر٠ غم)
Basaljel	كربونات الألمنيوم	كبسولات (٥ر٠ غم)
		أقراص (٥ر٠ غم)
		محلول (٦ر٣غم/ ٣٠مل)

ان Alu-Caps و Basaljel مستحضران يربطان الفوسفات، وليس لهما طعم نسبياً، و يبدو أنهما الأكثر فعالية والأفضل استساغة. ولذلك فان المرضى أكثر التزاماً بتناول هذين المستحضرين. ويجب التأكيد على وجوب أخذ هذه المستحضرات مع الوجبات، وتنظيم الجرعات حتى تبقى مستو يات الفوسفات ضمن المدى العادي المنخفض، ٦ر٢ الى ٥ر٣ مغم/ دل. ومن الواجب اجتناب مستو يات الفوسفات المنخفضة لئلا يحدث تلين العظم osteomalacia الناشيء عن قصور الفوسفات الدموي [٤٢].
ويجب إبقاء ناتج الكلس × الفوسفات دون ٥٥ دائمًا لمنع ترسّب الكلس والفوسفات في الأنسجة الرخوة[١٦،٤٧]. والجرعة المبدئية العادية هي ٢ إلى ٣ كبسولات (Basaljel أو Alu-Caps أو Amphogel) مع كل وجبة. ويجب قياس مستويات الفوسفات مرتين في الشهر على الأقل وتعديل جرعات المواد التي تربط الفوسفات بناء على ذلك.

وعند استعمال المواد التي تربط الفوسفات، يجب الانتباه الى امكانية تورط حمل الألومنيوم الزائد في أمراض الاعتلال الديالي أو الخرف الديالي dialysis encephalopathy، وتراكم الألومنيوم في العظم الذي يكون مسؤولا عن تلين العظم ذي الانقلاب القليل[٤٧،٥٥]. و بالرغم من هاتين المشكلتين الكامنتين، يوصى باعطاء هذه المركبات للمحافظة على مستو يات فوسفات مصلية عادية عند مرضى الهبوط الكلوي المتقدم. ومع ذلك يجب تفادي استعمال مركبات هيدروكسيد الألومنيوم التي تحتوي على المغنيزيوم، مثل (Gelusil و Maalox و Mylanta) في معالجة مرضى الهبوط الكلوي بسبب خطورة فرط المغنيزيوم الدموي [٤٧].

و يوصى باعطاء الكلس الاضافي (٢ر١ الى ٥ر١ غم كلس عنصري يومياً)، كما ذكر سابقاً، لمرضى الهبوط الكلوي المزمن بنسبة رشح كبيبي (GFR) بين ١٠ و ٥٠ مل/ دقيقة. وقد يحتاج المرضى ذوو نسبة الرشح الكبيبي دون ١٠ مل/ دقيقة، الى ١ ــ ٢ غم من الكلس يومياً. و يعدد الجدول ٨ ــ ٢ المركبات التي تحتوي على الكلس.

ويجب إعطاء مركبات الكلس في جرعات صغيرة متعددة على مدار اليوم لحفز امتصاص الكلس. ويجب تفادي كلوريد الكالسيوم في مرضى اليوريميا بسبب خواصه الاحماضية. و بالرغم من ضرورة معالجة مرضى الهبوط الكلوي بالكلس، فانه لا يخلو من خطورة كامنة شديدة. وكما ذكر سابقاً يجب خفض مستو يات الفوسفات المصلية الى المدى

الجدول ٨ ـ ٢

المركبات التي تحتوي على الكالسيوم

الاسم التجاري	الاسم العلمي	الشكل المتوافر والجرعة بالغرام من الكلس العنصري
Titralac	كربونات الكالسيوم	أقراص (٤٠٪ كالسيوم كربونات تقريباً [١٦٠ مغم كلس عنصري في القرص و١٨ر. مغم جلايسين لكل قرص]). شراب (٤٠٠ مغم كلس عنصري [٥ مل تحوي غم واحد من كربونات الكالسيوم والجلايسين]).
Tums	كربونات الكالسيوم	أقراص (٤٠٪ كلس [٥٠٠ غم كربونات الكالسيوم لكل قرص و ٢٠٠ مغم كلس عنصري]).
Os-Cal	كربونات الكالسيوم	أقراص (٤٠٪ كلس [٥٠٠ غم كربونات الكالسيوم لكل قرص و ٢٠٠ مغم كلس عنصري]).
Neo-Calglucon	جلو بيونات الكالسيوم	شراب (٥ مل تحوي ٨ر١ غم جلو بيونات الكالسيوم أو ١١٥ مغم كلس عنصري).

العادي (أقل من ٥ر٥ مغم / دل) قبل إعطاء الكلس الاضافي، والمحافظة على ناتج الكلس × الفوسفات أقل من ٥٥ لمنع حدوث تكلس في الأنسجة الرخوة. كما يجب تفادي فرط الكلس الدموي (مستوى كلس مصلي أكثر من ١٠,٥ مغم/دل) لأنه ربما يسبب وهناً، ووسناً، وحكة، وفرط ضغط الدم، وغثياناً، وقيئاً. ويجب، بعد بدء الكلس الاضافي، قياس مستويات الكلس المصلية أسبوعياً في البداية، ثم مرتين شهرياً. واذا ارتفع مستوى الكلس المصلي فوق ٥ر١٠ مغم/ دل، يجب إيقاف الكلس المضاف مؤقتاً وإعادته عندما يعود الكلس الى المستويات العادية.

ويحدث عوز فيتامين د عند مرضى الهبوط الكلوي المزمن نتيجة التدمير المتزايد للكليتين وخسارة أنزيم ١ ــ ألفا هيدروكسيليز [١٠،١٢]. وهكذا يستطيع المرضى إنتاج كميات قليلة من ١ ــ ألفا هيدروكسيليز فقط، مما يؤدي الى حدوث تلين العظم، إضافة إلى التهاب العظم الليفي المتكيس.

و يعرف فيتامين د بفيتامين «ضوء الشمس» لأن الأشعة فوق البنفسجية

تحول ٧ ثنائي هيدروكوليستيرول في الجلد، الى كولي كالسيفيرول، وهو شكل فيتامين د أو فيتامين د ٣ المتوافر طبيعياً لدى الثدييات[١٧،٣٣،٥١] . وفيتامين د ضروري لامتصاص الكلس والفوسفور من الأمعاء، ولحركة الكلس والفوسفور من العظم. و يتم امتصاصه في المعي الدقيق الأدنى، و يرتبط ببروتين بلازمي خاص يربط فيتامين د[٣٠] . ومستحضرات فيتامين د المتوافرة حالياً هي فيتامين د ٢ (إرجوكالسيفيرول)، فيتامين د ٣ (كولي كالسيفيرول)، ثنائي هيدروتاكيستيرول، ٢٥ــ هيدروكسي فيتامين د٣، و١، ٢٥ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ (الجدول ٨ــ ٣).

إن فيتاميني د ٢ و د ٣ غير فعالين داخل الجسم. و يتراكم فيتامين د ٣ في الكبد وتتم هدركسلته في موقع ك ٢٥ فيتحول الى ٢٥ــ هيدروكسي فيتامين د ٣ أو كالسيفيدول calcifediol [٥٨] . والكالسيفيديول هو فيتامين د الأعظم في الدورة الدموية (ومستواه المصلي العادي ٣٠ نانوغم/ مل تقريباً)، ولكنه غير فعال بتركيزه الفسيولوجي[٢٩،٧٠] . وتحدث مستويات مرتفعة منه عند المرضى بعد التهام جرعات دوائية من فيتامين د، مما يدل على غياب احدى الخطوات التنظيمية. وحتى يصبح الكالسيفيديول فعالا، يتطلب ذلك وجود أنزيم المتقدرات mitochondria ١ــ ألفا هيدروكسيليز[٢٣،٢٨] فيتحول الكالسيفيدول أو ٢٥ــ هيدروكسي فيتامين د ٣ الى ١، ٢٥ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ أو الكالسيترول في الكلية. والكاليسترول هو المستقلب الفعال الأعظم لفيتامين د. ويمكن اعتباره هورموناً يصنع في أحد الأعضاء (الكلية)، و ينفذ عمله في أنسجة أخرى (العظم والأمعاء إضافة الى الكلية)، و يتم صنعه تحت انضباط تجاوبي مع منتوجات أعماله (الكلس والفوسفور).

و يوجد أنزيم كلوي آخر في الكلية وهو ٢٤ــ هيدروكسيليز. ويحول هذا الأنزيم ٢٥ــ هيدروكسي فيتامين د ٣ الى ٢٤، ٢٥ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣. و يبدو أن الهيدروكسيليزين الكلويين (١ ألفا و ٢٤) ينظمان مبدئياً بتركيز الكلس المصلي بواسطة آلية تجاوبية عكسية. كما تؤثر مستويات الفوسفات المصلية في كمية ١، ٢٥ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ المتكونة. وتحفز مستويات الكلس المنخفضة، ومستويات الفوسفات المنخفضة، ومستويات الهورمون الدريقي المرتفعة صنع الكالسيترول، بينما تحفز مستويات الكلس المرتفعة انتاج ٢٤، ٢٥ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣[٢٥،٣٥،٧٤] .

الجدول ٨ ـ ٣
مستحضرات فيتامين د

الاسم العلمي	الاسم التجاري	الجرعة الفسيولوجية ميكروغم / يوم	الجرعة الدوائية ميكروغم / يوم	بدء أوج مفعوله (يوم)	الشكل والجرعة المتوفرة	الجرعة العلاجية في الهبوط الكلوي
فيتامين د ٢*	ارجوكالسيفيرول	١٠	١٢٠٠	٣٠	كبسولات ١٢٠٠ ميكغم **	٥٠٠٠٠ ـ ٢٠٠٠٠٠ وحدة دولية في اليوم
ثنائي هيدروتاكيستيرول	ثنائي هيدروتاكيستيرول	٢٠	٤٠٠	١٥		
٢٥ ـ هيدروكسي فيتامين د ٣	كالسيفيدول	٥	٥٠		اقراص ١٢٥ ميكغم؛ ٢٥٠ ميكغم؛ ٤٠٠ ميكغم	٢٥ر١ ـ ٥ مغم/ يوم أو ٥٠٠٠٠ ـ ٢٠٠٠٠٠ وحدة دولية يومياً
١، ٢٥ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣	روكاترول، كالسيترول	٥ر٠	١	١٥	اقراص ٢٠ ميكغم : ٥٠ ميكغم	٥٠ ـ ١٠٠ ميكغم/ يوم
				٣	أقراص ٢٥ر٠ ميكغم	٢٥ر٠ الى ٢ ميكغم/ يوم

* للميكروغم من فيتامين د ٢ فعالية ٤٠ وحدة دولية؛ ١٢٠٠ ميكروغم تعادل حوالي ٥٠٠٠٠ وحدة دولية. ابدأ المعالجة بجرعة متدنية.

** ميكروغم.

وتحفز الهورمونات القندية gonadal hormones أيضاً، الأستروجين، والبروجيستيرون، والتيستوستيرون أنزيم ١ ــ ألفا هيدروكسيليز، وبذلك تحفز تكوين الكالسيترول calcitriol [١٧]. ويمتلك الكالسيترول آلية تجاوبية ذاتية أيضاً.

وهكذا يُكوّن مرضى الهبوط الكلوي المتوسط الى الشديد كميات غير كافية من فيتامين د الفعال أو الكالسيترول. وينتج عن الكمية غير الكافية من شكل فيتامين د ٣ الفعال، انخفاض في الامتصاص المعوي للكلس، مما يؤدي الى مستويات كلس مصلية منخفضة ومستويات فوسفات مصلية مرتفعة. ويحفز قصور الكلس الدموي المتكون، الغدد الدريقية وبذلك يزداد إفراز الهورمون الدريقي. ويسبب ذلك فرط تنسج خلوي دريقي، والتهاب العظم الليفي المتكيس. ويبدو أن الحافز الأكبر للغدد الدريقية هو قصور الكلس الدموي، بالرغم من أن مدخول الفوسفور الغذائي ربما يؤثر على حجم الغدد الدريقية لدى مرضى الهبوط الكلوي المزمن [٣٨]. وعندما يعالج مرضى الهبوط الكلوي بالكالسيترول (جرعة مبدئية ٢٥ر٠ ميكروغم يومياً)، ترتفع مستويات الكلس المصلية، وتنخفض مستويات الهورمون الدريقي المصلية (بالرغم من بقائها مرتفعة عادة)، وتنخفض مستويات الفوسفاتيز القلوي، وتتحسن معدنة العظم. ويؤدي علاج الكالسيترول الى ارتفاع مستويات الكلس المصلية خلال ٥ أيام، وربما أدى الى فرط كلس دموي عند هؤلاء الناس مما يدعو الى مراقبة مستويات الكلس المصلية عن قرب [٥،٣٣،٤٦،٥١]. واذا حدث فرط الكلس الدموي نتيجة إعطاء الكالسيترول، فيمكن تصحيحه خلال ١ الى ٣ أيام، بوقف إعطاء الكالسيترول. وهكذا، فان معالجة فرط الكلس الدموي الناشيء عن انسمام فيتامين د بسبب الكالسيترول، أسهل بكثير من معالجته عندما ينتج عن جرعات كبيرة من فيتاميني د ٢ و د ٣، ولكل منهما حياة نصفية طويلة داخل الجسم، مما يؤدي الى فرط كلس دموي يستمر عدة أشهر (الباب السابع). فمعالجة مثل هؤلاء المرضى لا يحتاج الى إيقاف مستحضرات فيتامين د فقط، ولكن الى إعطاء الجلوكوكورتيدات (للاقلال من امتصاص الكلس المعوي) والاماهة [١٧].

وبسبب الجدل حول ما اذا كان ١، ٢٥ أو ٢٤، ٢٥ ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ أفضل في معالجة مرض العظم عند مرضى حثل العظم الكلوي renal osteodystrophy، قارن مورهيد Muirhead وزملاؤه [٥١] التأثيرات طويلة الأمد

للكالسيترول (١، ٢٥ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣) و٢٤، ٢٥ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ لدى ٢٣ مريضاً بهبوط كلوي في المرحلة النهائية، مع حثل عظمي كلوي. وقد حدث لدى المرضى الذين تناولوا الكالسيترول تحسن كيماوي حيوي، وعرضي، وهستولوجي (عظمي)، في حين أن أولئك الذين تناولوا ٢٤، ٢٥ ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ لم يتحسنوا أو أصبحوا أكثر سوءاً [٥١]. ومن الضروري خفض جرعة ١، ٢٥ ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ لمعظم المرضى في أثناء العلاج، بسبب ارتفاع مستويات الكلس المصلية. ويحدث فرط الكلس الدموي مبكراً بعد حوالي ٥ أيام، أو يتأخر حوالي ٦ الى ١٨ شهراً بعد المعالجة. وقد فشلت معالجة حالات قليلة من المرضى الذين عولجوا بـ ١، ٢٥ ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د، وكان ذلك بسبب فرط الكلس الدموي، بالرغم من استعمال جرعات قليلة من الكاليسترول [٥١]. وقد فشلت المعالجة عند مجموعتين من المرضى، اشتملت احداهما على مرضى التهاب العظم الليفي المتكيس الشديد والارتفاع المفرط في مستويات الهورمون الدريقي؛ واشتملت المجموعة الأخرى على مرضى، مستويات الهورمون الدريقي عندهم عادية، و يعانون من تلين العظم osteomalacia فقط دون دليل على مرض دريقي عظمي. وكان لدى المجموعة الأولى في الغالب، فرط تنسج خلوي دريقي شديد، يستلزم وقتاً طويلا حتى يتم إحباط الغدد الدريقية وإفرازها. وقد يحدث المرض العظمي لدى المجموعة الأخيرة نتيجة أسباب غير فرط الدريقية الثانوي. ومع ذلك تتحسن قوة العضلات، وتخف آلام العظم خلال ١ الى ٥ أسابيع بعد بداية العلاج بـ ١، ٢٥ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ لدى معظم المصابين بالحثل العظمي الكلوي. كما يمكن ازدياد سرعة النمو والطول عند الأطفال أيضاً [١٧].

وقد أوصي باستعمال السيميتيدين cimitidine في معالجة مرضى فرط الدريقية الثانوي [٣٦]. وأظهرت بعض التجارب المخبرية والسريرية انخفاضاً في تركيز الهورمون الدريقي [٧٥] وتحسناً سريرياً [٣٦]، ولكن تقارير الغالبية العظمى من الدراسات لم تؤكد هذا التأثير المفيد [٣٢،٤٤،٦١]. كما أوصي أيضاً باستعمال البروبرانولول في معالجة مرضى فرط الدريقية الثانوي المتسبب عن الهبوط الكلوي المزمن [١١]، ولكنني لم أجده مفيداً حسب خبرتي.

الاستئصال الدريقي PARATHYROIDECTOMY

دواعي الجراحة Indications of surgery

يوصى بالاستئصال الدريقي لمرضى الهبوط الكلوي المزمن وفرط الدريقية الثانوي، الذين يعانون من أعراض أو مضاعفات فرط الدريقية الثانوي (حكة شديدة، وتكلس واسع في الأنسجة الرخوة، ونخر الجلد الكلسي Calciphylaxis، وآلام عظمية، وكسور تلقائية، واضطرابات نفسية عصبية)، أو ناتج كلس × فوسفات أعلى من ٧٠ باستمرار، أو مستوى كلس مصلي فوق ١١ مغم / دل [١٤، ٥٤].

إن تقييم حجم الغدد الدريقية إما بالتصوير الصوتي، أو تفريسة طرح ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات، أو بالتصوير الطبقي المحوري، مفيد أيضاً، لأن المرضى بغدد دريقية متضخمة جداً، ومستويات بالغة الارتفاع من هورمون الدريقية، لا ينتظر أن يستجيبوا الى المعالجة الطبية مهما كانت مكثفة [١٥، ٧٣]. ويجب توخي الحذر عند معالجة هؤلاء المرضى بالكلس وفيتامين د، لامكانية حدوث فرط كلس دموي شديد [٣٣، ٤٧، ٥١]. ويجب خفض الفوسفات المصلية دائماً الى المستويات العادية بالمواد التي تربط الفوسفات، قبل بدء المعالجة بالكلس وفيتامين د، خشية حدوث تكلس نقيلي [٣٧، ٥٩].

وتشمل فوائد الاستئصال الدريقي انصراف الحكة مباشرة تقريباً، وشفاء آلام العظم خلال ١ الى ١٠ أيام، وشفاء الآفات العظمية، واختفاء الارتشاف تحت السمحاق subperiosteal resorption، وانخفاض تكلس الأنسجة الرخوة خلال ٦ الى ٨ أسابيع، وانخفاض التكلس الوعائي خلال ٦ الى ٨ أسابيع، وتحسن تروية perfusion الأطراف خلال عدة أسابيع، إضافة الى تحسن المهام العقلية [١٦، ٥٧، ٦٤، ٦٦]. وللأسف لا تتحسن هذه الأعراض دائماً. وقد وجد سويتمان وبلاك Sweatman and Black [٧٢] أن ٣٠٪ فقط من المرضى شعروا بالتحسن. كما نشرت تقارير عن تحسن في فقر الدم اليوريمي وأداء القلب [٤، ١٩]، ولكن هذا أيضاً لا يحدث دائماً، و يستفيد من الاستئصال الدريقي أيضاً، مرضى فرط الكلس (كالسيوم ١١ر٥ مغم ردل) الذي يستمر لمدة ٦ أشهر أو أكثر بعد اغتراس الكلية، خصوصاً اذا تدهورت المهام الكلوية، و يستفيد أيضاً مرضى فرط الكلس الراجع ذوو المستويات المتزايدة من الفوسفاتيز القلوي بعد اغتراس الكلية الناجح أيضاً [١٣].

التحضير قبل العملية Preoperative preparation

يشمل التحضير قبل العملية لمرضى الحثل العظمي الكلوي renal oteodystrophy الذين يتلقون ديالا دموياً ، ومرضى فرط الدريقية الثانوي قبل الديال ، السيطرة على فرط البوتاسيوم الدموي وزيادة حجم الدم ، وتقييم فرط ضغط الدم والمرض القلبي الوعائي الناتج عن تصلب الشرايين تقييماً دقيقاً حتى يمكن علاجهما . وقد يستفيد بعض المرضى من إجراء ديال dialysis يومين متتالين قبل الاستئصال الدريقي مباشرة لاجتناب الحاجة الى إجراء الديال واستعمال مضاد التخثر في اليوم التالي للجراحة . ويجب الانتباه الى أن الديال الدموي يحتاج الى استعمال الهيبارين موضعياً أو شمولياً ، مما يؤدي الى حدوث النزف . وهكذا يفضل تأخير الديال الدموي أكثر ما يمكن بعد العملية (عادة الى اليوم الثاني بعدها) . وبما أن معظم المرضى يتلقون ديالا دموياً ٣ مرات أسبوعياً ، فان تأخيره لمدة يومين مناسب جداً اذا اعتمد ذلك على مستويات البوتاسيوم المصلية ، واليوريا نيتروجين في الدم BUN ، والكرياتينين . ولقد كانت الوفاة الوحيدة التي ذكرتها المجلات الطبية بعد الاستئصال الدريقي لمرضى حثل العظم الكلوي ، نتيجة فرط البوتاسيوم الدموي وتوقف التنفس والقلب [٥٢] .

ويجب على مرضى حثل العظم الكلوي الذين يتلقون ديالا صفاقياً متنقلا مزمناً Chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) أن يستمروا في تلقي العلاج حتى يأخذوا علاج بدء التبنيج premedication . ولا يشكل فرط البوتاسيوم الدموي مشكلة عند هؤلاء المرضى ، بل إن ما يحدث عند بعضهم هو في الحقيقة قصور البوتاسيوم الدموي . و يستأنف الديال الصفاقي المتنقل المزمن CAPD خلال ٤ الى ٦ ساعات بعد الاستئصال الدريقي أو حالما ينتعش المريض من تأثيرات أدوية البنج المهدئة .

انتقاء الجراحة الدريقية Selection of parathyroid surgery

يبدو أن استئصال الدريقية دون الكامل هو العلاج المفضل لمعظم مرضى الحثل العظمي الكلوي renal osteodystrophy ، بالرغم من دعوة بعض جراحي الغدد الصماء المتمرسين الى استئصال الدريقية الكامل واغتراس الدريقية الذاتي* . وفي البداية ، أظهر ستانبوري Stanbury [٧١] فعالية استئصال الدريقية دون الكامل . ونصح أوج Ogg [٥٣]

* انظر المراجع ٦، ١٣، ٢٠، ٥٢، ٦٤، ٧٢.

باستئصال الدريقية الكامل لهؤلاء المرضى فيما بعد، لاجتناب احتمال حدوث فرط دريقي راجع. وأوصى بيندراس Pendras [٥٧] باستعمال استئصال الدريقية دون الكامل لمرضى اليوريميا وفرط الدريقية الثانوي الذين ينتظرون اغتراس كلية خلال عامين، و باستئصال الدريقية الكامل للآخرين. وقد نادى و يلز Wells وزملاؤه [٧٦] مع آخرين [١٨، ٢٦، ٤٣] باستئصال الدريقية الكامل واغتراس الدريقية الذاتي في الذراع.

والأسلوب الذي أتبعه، هو إجراء استئصال دريقي دون الكامل للمرضى الذين يلتزمون بأخذ الأدو ية. وتعتمد هذه التوصية على الأسباب الآتية:

١. يجب ألا يحدث فرط دريقي ثانوي في الدريقية الباقية اذا تلقى المريض العلاج الطبي المناسب.

٢. يحدث فرط الدريقية بعد استئصال الدريقية دون الكامل أقل مما يحدث بعد استئصال الدريقية الكامل واغتراس الدريقية الذاتي، وعموماً يكون فرط الكلس الدموي أقل شدة وأقصر وقتاً.

٣. لقد تم نشر تقارير عن فشل مبكر ومتأخر لاغتراس الدريقية الذاتي الذي يجرى مع استئصال الدريقية الكامل، ولا تعرف الحالة الوظيفية طو يلة الأمد للنسيج الدريقي المغترس [٥٠].

٤. يحتاج استئصال الدريقية دون الكامل الى وقت أقصر، ولا يحتاج الى جرح في الذراع، في مكان يمكن أن يكون مدخلا وعائياً في المستقبل.

٥. إن بعض مرضى الاستئصال الدريقي الكامل، بالرغم من الاغتراس الذاتي الفعال كما يبدو عندهم، معرضون لحدوث تلين العظم نتيجة تدني الهورمون الدريقي المتدني الذي ينتج عن افرازه غير الكافي على الغالب [٢١].

و ينصح باجراء استئصال الدريقية الكامل واغتراس الدريقية الذاتي في الذراع في الحالات الآتية:

١. مرضى فرط الدريقية الثانوي الذين لا يشكون، لأنهم معرضون لعودة فرط الدريقية الثانوي، ونمو التنسج الخلوي الدريقي في الجزء الدريقي المتبقي، لأن المريض لا يلتزم

بأخذ المواد التي تربط الفوسفات وأخذ فيتامين د والكلس الاضافي.

٢. مرضى فرط الدريقية الراجع أو المستمر، لأنه يساعد في تعيين ما اذا كان عندهم غدة دريقية متنسجة خلوياً متبقية أو أكثر.

٣. المرضى الذين يوجد عندهم أقل من أربع غدد دريقية في أثناء الجراحة.

وهؤلاء المرضى مثار للجدل الذي يدور حول ما اذا كان لديهم ثلاث غدد دريقية فقط أو على الغالب، أن هناك غدة رابعة في مكان منتبذ. فاستئصال الغدد الثلاث كلها دون اغتراس دريقي ذاتي، سيجعل المرضى قاصرين دريقياً اذا كان لديهم ثلاث غدد دريقية فقط. والاغتراس في هؤلاء المرضى مفيد تشخيصياً وعلاجياً، وهو ضمان جيد ضد الانعدام الدريقي. واذا كان هناك غدة دريقية رابعة متنسجة خلوياً لم تكتشف، فان مستوى الكلس المصلي لا يهبط بعد الجراحة بشكل سريع. وعندها يعرف الجراح ببقاء غدة دريقية متنسجة رابعة. ويمكن ازالة النسيج المغترس في الذراع غير السائد بسهولة باستعمال البنج الموضعي. ويجب عدم تشجيع ازالة جميع الغدد الدريقية دون اغتراس ذاتي أو حفظ بالتجميد لسببين. الأول: اذا حدث أن تلقى هؤلاء المرضى اغتراس كلية ناجحاً في يوم من الأيام، يصبح القصور الدريقي وظواهره السريرية صعبة العلاج [٢١،٣٩]، والثاني: ان تلين العظم ذا مستوى الهورمون الدريقي المتدني، والآلام العظمية يسبب مشكلة كبيرة عند مرضى قصور الدريقية والهبوط الكلوي المزمن [٢١].

المعالجة الجراحية Surgical treatment

إن المعالجة الجراحية شبيهة لتلك التي تجرى في معالجة مرضى فرط الدريقية الأولي أو الحالات الدرقية الجراحية؛ حيث ينفذ جرح طوقي **collar** قياسي، ويحافظ على إرقاء دقيق **hemostasis** (الباب التاسع). وتزاح الغدة الدرقية أنسيا **medially**، و يربط الوريد الدرقي الأوسط **middle thyroid vein**، وتعين الغدد الدريقية وعصب الحنجرة الراجع **recurrent laryngeal nerve**. و يكشف عن جميع الغدد الدريقية الأربع أو أكثر، و يتم اثباتها بفحص المقطع المجمد قبل استئصال أي من الغدد. و يوصى باستئصال الغدة السعترية **thymus** في مرضى الفرط الدريقي الثانوي، لأن لدى ما يقرب من ١٥٪ من المرضى غدة دريقية خامسة، ولدى ما يقرب من ١٠٪ منهم غدد دريقية تقع داخل السعترية [٤٥]. والغدة الدريقية الخامسة الموجودة داخل السعترية سبب متكرر لفرط الدريقية

المتبقي. و بعد تعيين أربع غدد دريقية أو أكثر، تستأصل الغدة الدريقية الأقرب الى الحجم العادي والأبعد من عصب الحنجرة الراجع (اذا أمكن) استئصالا دون الكامل، مع الاحتفاظ بحوالي ٥٠ مغم (حجم غدة دريقية عادية) من النسيج. ويجب ترك جميع الغدد الدريقية المتنسجة خلوياً، حتى يتم الحصول على جزء دريقي باق حي بحجم مناسب، أو يستأصل الجزء الباقي اذا لم يكن حياً بعد أخذ الخزعة وإجراء الاستئصال دون الكامل، ليسمح باستئصال غدة دريقية أخرى استئصالا دون الكامل. و يتم استئصال الدريقية دون الكامل بعد وضع مشبك إرقائي hemostatic clip في مكان الاستئصال. ويخدم المشبك في السيطرة على النزف، وترك علامة على الغدة الدريقية اذا دعت الحاجة الى استئصالها في المستقبل. و بعد ذلك يتم استئصال الغدد الدريقية الأخرى بعد التأكد منها هستولوجياً.

وعند إجراء استئصال دريقي كامل مع اغتراس دريقي ذاتي، يجب تحضير الذراع غير السائد في موقع لا يحتمل استخدامه في الديال الدموي في المستقبل. و يقطع قسم من أصغر غدة دريقية متنسجة الى أجزاء كل منها ١ مم، ثم يوضع ١٠ الى ١٥ جزءاً منها في جيوب عضلية منفردة وتثبت في مكانها بخيوط تخدم كعلامة أيضاً [٧٧]. ويحتفظ ببعض النسيج الدريقي بالتجميد تحسباً لفشل عمل النسيج الدريقي المغترس [٧،٦٢].

المعالجة بعد العملية Postoperative therapy

يجب الاحتراز من القصور الكلسي الدموي الشديد الذي يمكن أن يحدث بعد الاستئصال الدريقي دون الكامل و/أو الكامل مع اغتراس دريقي ذاتي من النسيج الدريقي المتنسج خلوياً، ومعالجته بسرعة. وأكثر المرضى تعرضاً لحدوث التكزز بسبب «جوع العظم bone hunger» للكلس، هم ذوو مستويات الفوسفاتيز القلوي المرتفعة في المصل والمصابون بحثل عظمي كلوي renal osteodystrophy شديد [٢٤]. ويجب قياس مستويات الكلس والبوتاسيوم مساء يوم الجراحة ثم يومياً بعد ذلك لعدة أيام. فاذا كان قصور الكلس الدموي طفيفاً (٦ر٥ الى ٨ مغم/دل)، يعطى علاج كربونات الكالسيوم عن طريق الفم (Titralac ٣٠ مل [٥ر٢ غم] كل ٤ ساعات)، وهذا يكفي في الغالب. واذا كان قصور الكلس الدموي أكثر شدة، يجب أن يتلقى المريض كلوريد الكالسيوم (١٠ الى ٢٠ مل [٢٧٪ كالسيوم] محلول ١٠٪) في الوريد خلال ٥ الى ١٠ دقائق حتى يختفي

التكزز. ويمكن اضافة ٥٠ مل من ١٠٪ محلول كلوريد الكالسيوم الى لتر من محلول ٥٪ ديكستروز، واعطاؤه بسرعة تضمن ابقاء مستوى الكلس فوق ٧ مغم/دل، والمريض دون أعراض. ويجب استعمال فيتامين د؛ والاختيار المفضل هو الكالسيترول (روكاترول، جرعة مبدئية ٢٥ر٠ ميكروغم مرتين يومياً) لأنه يبدأ عمله بسرعة، وحياته النصفية قصيرة[٤٦]. ويجب أن يتلقى هؤلاء المرضى فيتامين د. حتى لو لم يكن لديهم قصور كلس دموي لمنع نمو التنسج الخلوي في النسيج الدريقي الباقي. ويجب تجنب الاماهة الزائدة، كما يجب معالجة فرط البوتاسيوم الدموي بحقن احتباسية من Kayexalate.

وفي اليوم الثاني بعد الجراحة، تؤخذ عينة الدم لقياس مستويات الكلس والفوسفات والإلكتروليتات واليوريا نيتروجين في الدم BUN، والكرياتينين. وتنخفض مستويات الفوسفات المصلية عادة بسبب ترسب الكلس والفوسفات عائدين الى العظم الذي يفتقر الى المعدنة. ومن الممكن أن يحدث ارتفاع في مستويات الفوسفات أحياناً، ويجب معالجة ذلك بالمواد التي تربط الفوسفات. ويجب تأخير الديال الدموي الى اليوم الثاني بعد الجراحة الا اذا كان ذلك ضرورياً بسبب فرط البوتاسيوم الدموي أو اليوريميا، ويستعمل مضاد التخثر، آنذاك، موضعياً، لتقليل احتمال النزف. ويجب استعمال مستويات كلس مرتفعة في محلول الديال، خصوصاً اذا كان قصور الكلس الدموي شديداً. وبما أن قصور المغنيزيوم الدموي وفرط التهوية hyperventilation المصحوب بالقلاء التنفسي respiratory alkalosis يسهمان في حدوث التكزز، فمن الواجب تصحيح هاتين الحالتين. إن مراقبة تركيز الكلس، والبوتاسيوم، والفوسفات عند المرضى بعد الاستئصال الدريقي هي حجر الزاوية في العناية الفعالة بهم بعد الجراحة.

ملخص SUMMARY

يجب معالجة مرضى فرط الدريقية الثانوي علاجاً انتقائياً. ولا يحتاج معظم هؤلاء المرضى الى الاستئصال الدريقي، ويمكن معالجتهم بالعلاج الطبي الفعال. ومع ذلك، يوصى بالاستئصال الدريقي للمرضى الذين يعانون من حثل عظمي كلوي renal osteodystrophy شديد، وآلام عظمية، وحكة، وفرط كلس دموي مستمر، وناتج كلس × فوسفات أكثر من ٧٠، وتكلس وعائي أو نقيلي، وأعراض أخرى. ويمكن ملاحظة حجم الغدد الدريقية ومواقعها بالتصوير الصوتي، وتفريسة طرح ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م

بيرتيكنيتات، أو بالتصوير الطبقي المحوري.

وبالرغم من أن حوالي ٥٪ الى ١٠٪ من مرضى الهبوط الكلوي المزمن بحاجة الى الاستئصال الدريقي، فان المعالجة الجراحية لهؤلاء المرضى يجب أن تستدعى قبل أن تصبح ظواهر فرط الدريقية الثانوي شديدة جداً. ويستبعد التدخل الجراحي المبكر النتائج الاستقلابية التي تحدث عند مرضى الإلتهاب العظمي الليفي المتكيس الشديد المصحوب بـ «جوع العظم». ويمكن إجراء الاستئصال الدريقي بأمان بعد تحضير المريض جيداً قبل الجراحة، وهو فعال جداً في عكس أعراض الحثل العظمي الكلوي ومضاعفاته. ويبدو أن استئصال الدريقية دون الكامل مع ترك ٥٠ مغم كدريقية باقية هو العلاج المفضل للمريض الذي يلتزم بتناول الدواء ويمتثل للنصيحة الطبية. أما بالنسبة للمريض الذي لا يلتزم بتناول الدواء، ومريض فرط الدريقية الراجع أو المتبقي، فانه بحاجة لاجراء استئصال دريقي كامل واغتراس دريقي ذاتي. ومن الضروري بعد الاستئصال الدريقي، معالجة المريض بالكلس، وفيتامين د، والمواد التي تربط الفوسفات، لمنع نمو التنسج الخلوي في الدريقية الباقية.

المراجع
REFERENCES

1. Alfrey, A.C., and Miller, N.L.: Bone magnesium pools in uremia, J. Clin. Invest. 52:3019, 1973.
2. Arnaud, C.D.: Hyperparathyroidism and renal failure, Kidney Int. 4:89, 1973.
3. Avioli, L.V.: Intestinal absorption of calcium, Arch. Intern. Med. 129:345, 1972.
4. Barbour, G.L.: Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure, Arch. Intern. Med. 139:889, 1979.
5. Binette, S., et al.: Renal deterioration after parathyroidectomy in chronic renal failure, Surg. Forum 34:63, 1983.
6. Blake, D.P., et al.: Surgical treatment of renal hyperparathyroidism, Surg. Gynecol. Obstet. 157:325, 1983.
7. Brennan, M.F., et al.: Human parathyroid cryopreservation: in vitro testing of function by parathyroid hormone release, Ann. Surg. 187:87, 1978.
8. Bricker, N.S.: On the pathogenesis of the uremic state: an exposition of the "trade-off" hypothesis, N. Engl. J. Med. 296:1093, 1972.
9. Bricker, N.S., et al.: Calcium, phosphorus, and bone in renal disease and transplantation, Arch. Intern. Med. 123:543, 1969.
10. Brickman, A.S., Coburn, J.W., anu Norman, A.W.: Action of 1,25-dihydroxycholecalciferol: a potent kidney-produced metabolite of vitamin D_3 in uremic man, N. Engl. J. Med. 287:891, 1972.
11. Brown, E.M., et al.: Beta-adrenergically stimulated adenosine-3',5'-monophosphate accumulation in and parathyroid hormone release from dispersed human parathyroid cells, J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:618, 1979.
12. Brumbaugh, P.F., et al.: Radioreceptor assay for 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D_3, Science 183:1089, 1974.
13. Christensen, M.S., and Nielsen, H.E.: The clinical significance of hyperparathyroidism after renal transplantation, Scand. J. Urol. Nephrol. (Suppl.) 42:130, 1977.
14. Clark, O.H.: Secondary and tertiary hyperparathyroidism. In Najarian, J.S., and Delaney, J.P., editors: Endocrine surgery, New York, 1980, Symposia Specialists Inc., Publications, p. 239.
15. Clark, O.H., Stark, D.S., and Gooding, G.A.W.: Value of high resolution, real-time ultrasound in secondary hyperparathyroidism, Amer. J. Surg. (In press.)

16. David, D.S.: Calcium metabolism in renal failure, Am. J. Med. 58:48, 1975.
17. DeLuca, H.F.: The vitamin D hormonal system: implications for bone diseases, Hosp. Pract. 15:57, 1980.
18. Diethelm, A.G., et al.: Treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure by total parathyroidectomy and parathyroid autograft, Ann. Surg. 193:777, 1981.
19. Drüeke, T., et al.: Effect of parathyroidectomy on left ventricular function in hemodialysis patients, Lancet 1:112. 1980.
20. Dubost, C., and Drüeke, T.: Comparison of subtotal parathyroidectomy with total parathyroidectomy and autotransplantation. In Kaplan, E.L., editor: Surgery of the thyroid and parathyroid glands, Edinburgh, 1983, Churchill-Livingstone Inc., p. 253.
21. Felsenfeld, A.J., et al.: Osteomalacia after parathyroidectomy in patients with uremia, Ann. Intern. Med. 96:34, 1982.
22. Fournier, A.E., et al.: Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during hemodialysis: II. Factors affecting serum immunoreactive parathyroid hormone, J. Clin. Invest. 50:599, 1971.
23. Fraser, D.R., and Kodicek, E.: Unique biosynthesis by the kidney of a biologically active vitamin D metabolite, Nature 228:764, 1970.
24. Freitag, J., et al.: Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure, N. Engl. J. Med. 298:29, 1978.
25. Garabedian, M., et al.: Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69:1673, 1972.
26. Geis, W.P., et al.: The diagnosis and treatment of hyperparathyroidism after renal homotransplantation, Surg. Gynecol. Obstet. 137:997, 1973.
27. Goldman, R., and Basset, S.H.: Phosphorus excretion in renal failure, J. Clin. Invest. 33:1623, 1954.
28. Gray, R.W., et al.: 25-Hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase: subcellular location and properties, J. Biol. Chem. 247:7528, 1972.
29. Gray, R.W., et al.: The metabolism of vitamin D_3 and 25-hydroxyvitamin D_3 in normal and anephric humans, J. Clin. Endocrinol. Metab. 39:1045, 1974.
30. Haddad, J.G., Jr., and Walgate, J.: Radioimmunoassay of the binding protein for vitamin D and its metabolites in human serum, J. Clin. Invest. 58:1217, 1976.
31. Harrison, H.C., Harrison, H.E., and Park, E.A.: Vitamin D and citrate metabolism: effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both calcium and phosphorus, Am. J. Physiol. 192:432, 1958.
32. Heath, H.: Cimetidine in hyperparathyroidism, Lancet 1:980, 1980.
33. Holick, M.F., and Clark, M.B.: The photobiogenesis and metabolism of vitamin D, Fed. Proc. 37:2567, 1978.
34. Hruska, K.A., et al.: The predictability of the histologic features of uremic bone disease by noninvasive techniques, Metab. Bone Dis. Relat. Res. 1:39, 1978.
35. Hughes, M.R., et al.: Regulation of serum 1,25-dihydroxyvitamin D_3 calcium and phosphate in the rat, Science 190:578, 1973.
36. Jacob, A.L., et al.: Reduction by cimetidine of serum parathyroid hormone levels in uremic patients, N. Engl. J. Med. 302:671, 1980.
37. Johnson, W.J., et al.: Prevention and reversal of progressive secondary hyperparathyroidism in patients maintained by hemodialysis, Am. J. Med. 56:827. 1974.
38. Kaye, M.: The effects of varying intakes of dietary calcium, phosphorus, and hydrogen ion on hyperparathyroidism due to chronic renal failure, J. Clin. Invest. 53:256, 1974.
39. Kuhlback, B., et al.: Secondary hyperparathyroidism and parathyroidectomy in terminal chronic renal failure, Scand. J. Urol. Nephrol. 43:140, 1977.
40. Liu, S.H., and Chu, H.I.: Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol (AT 10) and iron, Medicine (Baltimore) 22:103, 1943.
41. Mahaffey, J.E., and Potts, J.T., Jr.: Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and etiology. In DeGroot, L.J., et al., editors: Endocrinology, New York, 1979, Grune & Stratton Inc. p. 739.
42. Mahoney, J.F., et al.: Hypophosphatemic osteomalacia in patients receiving hemodialysis, Br. Med. J. 2:142, 1976.
43. Mallett, L.G., et al.: Total parathyroidectomy and autogenous parathyroid graft placement for treatment of hyperparathyroidism due to chronic renal failure, Am. J. Surg. 146:727, 1983.
44. Mallett, R.B., Sainsbury, R., and Benton, C.: Failure of cimetidine to suppress immunoreactive parathyroid hormone and hypercalcemia in primary hyperparathyroidism, Postgrad. Med. J. 57:242, 1981.
45. Malmaeus, J.: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure, Scand. J. Urol. Nephrol. (Suppl.) 70:1, 1983.
46. Massry S.G., and Goldstein, D.A.: Is calcitriol [1,25 $(OH)_2D_3$] harmful to renal function? JAMA 242:1875, 1979.
47. Massry, S.G., and Kaptein, E.M.: Renal osteodystrophy. In Krieger, D.T., Bardin, C.W., editors: Current therapy in endocrinology, 1983-1984, Philadelphia, 1983, B.C. Decker Inc., and St. Louis, 1983, C.V. Mosby Co. p. 745.
48. Massry, S.G., et al.: Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure, Ann. Intern. Med. 78:357, 1973.
49. Massry, S.G., et al.: Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: role of $1,25(OH)_2D_3$, Kidney Int. 9:457, 1976.
50. Mozes, M.F., et al.: Total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism, Arch. Surg. 115:378, 1980.

51. Muirhead, N., et al.: Long-term effects of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 and 24,25-dihydroxyvitamin D_3 in renal osteodystrophy, Q. J. Med. 204:427, 1982.
52. Ogg, C.S.: Total parathyroidectomy in treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism, Br. Med. J. 4:331, 1967.
53. Ogg, C.S.: The intestinal absorption of 47 Ca by patients in chronic renal failure, Clin. Sci. 34:467, 1968.
54. Ogg, C.S.: Parathyroidectomy in the treatment of secondary renal hyperparathyroidism, Kidney Int. 4:168, 1973.
55. Ott, S.M., et al.: The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy, N. Engl. J. Med. 307:709, 1982.
56. Parker, T.F., et al.: Jejunal absorption and secretion of calcium in patients with chronic renal disease on hemodialysis, J. Clin. Invest. 54:358, 1974.
57. Pendras, J.P.: Parathyroid disease in long-term maintenance hemodialysis, Arch. Intern. Med. 124: 312, 1969.
58. Ponchon, G., and DeLuca, H.F.: The role of the liver in the metabolism of vitamin D, J. Clin. Invest. 48:1273, 1969.
59. Reiss, E., and Slatopolsky, E.: Secondary (adaptive) hyperparathyroidism. In DeGroot, L.J., et al., editors: Endocrinology, New York, 1979, Grune & Stratton Inc., p. 745.
60. Reiss, E., et al.: The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man, J. Clin. Invest. 49:2146, 1970.
61. Robinson, M.F., Johnson, W.J., and Heath, H.: Cimetidine treatment of azotemic secondary hyperparathyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 54(6): 1206, 1982.
62. Saxe, A.W., et al.: Deferred parathyroid autografts with cryopreserved tissue after reoperative parathyroid surgery, Arch. Surg. 117:538, 1982.
63. Sherwood, L.M., et al.: Regulation of parathyroid hormone secretion: proportional control by calcium, lack of effect of phosphate, Endocrinology 83:1043, 1968.
64. Sicard, G.A., and Wells, S.A., Jr.: Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. In Kaplan, E.L., editor: Surgery of the thyroid and parathyroid glands, Edinburgh, 1983, Churchill-Livingstone, Inc., p. 243.
65. Sicard, G.A., et al.: Parathormone levels after subtotal and total (autotransplantation) parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism, J. Surg. Res. 29:541, 1980.
66. Sivula, A., et al.: Parathyroidectomy in chronic renal failure, Acta Chir. Scand. 145:19, 1979.
67. Slatopolsky, E., et al.: On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog, J. Clin. Invest. 50:492, 1971.
68. Slatopolsky, E., et al.: On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "proportional reduction" of dietary phosphorus intake, Kidney Int. 2:147, 1972.
69. Slatopolsky, E., et al.: How important is phosphate in the pathogenesis of renal osteodystrophy? Arch. Intern. Med. 138:848, 1978.
70. Smith, J.E., and Goodman, D.S.: The turnover and transport of vitamin D and a polar metabolite with properties of 25-hydrocholecalciferol in human plasma, J. Clin. Invest. 50:2159, 1971.
71. Stanbury, S.W.: Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism, Lancet 1:793, 1960.
72. Sweatman, A.C., and Black, C.H.: Surgical treatment of hyperparathyroidism, South. Med. J. 72: 397, 1979.
73. Takagi, H., et al.: Image diagnosis of parathyroid glands in chronic renal failure, Ann. Surg. 198:74, 1983.
74. Tanaka, Y., and DeLuca, H.F.: The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus, Arch. Biochem. Biophys. 159:566, 1973.
75. van der Velden, P.C., et al.: Dissociation between changes in immunoreactive parathormone and its biological indices induced by cimetidine in primary hyperparathyroidism, Acta Med. Scand. 210(6):467, 1981.
76. Wells, S.A., et al.: Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results, Surgery 78:34, 1975.
77. Wells, S.A., et al.: Transplantation of the parathyroid glands: current status, Surg. Clin. North Am. 59:167, 1979.



الباب التاسع

المعالجة الجراحية

SURGICAL TREATMENT

المعالجــة الجراحيّــة

SURGICAL TREATMENT

إن بالامكان، بل ومن الواجب أن تكون جراحة الدرقية عملية مأمونة بنسبة إمراض ضئيلة ونسبة وفاة لا تذكر تقريباً؛ إذ تقع الدرقية في مكان تحت الجلد في الرقبة، مما يسمح باستئصالها دون تأثير كبير على المريض، ويمكن إخراج معظم المرضى من المستشفى خلال يومين الى ثلاثة بعد الجراحة. والعضلة الوحيدة التي تقطع عادة في أثناء الجراحة، هي عضلة البلاتيزما platysma؛ وتحرك العضلات الأخرى وحشياً بقطع الطبقات اللفافية في خط الوسط. و يوجد مع ذلك أنسجة مهمة حيو ية بالقرب من الغدة الدرقية، من الواجب اجتنابها، مثل عصبي الحنجرة الراجعين، والغدد الدريقية، وعصبي الحنجرة الخارجيين، والرغامى، والمريء.

والهدف من هذا الباب هو تحديد طريقة أستئصال الدرقية خطوة خطوة. وقبل الجراحة، يجب إعلام المريض عن الأسباب التي دعت الى الجراحة، والطرق البديلة التي يمكن استعمالها، والخطورة الكامنة والفوائد المرجوة من العملية. ويجب أن يتلقى المريض فحصاً طبياً شاملا للتأكد من أنه سوي درقياً، وأن خطورة المضاعفات من المشكلات الأخرى مثل الأمراض القلبية التنفسية في أثناء الجراحة، متدنية. وتجرى الفحوصات المخبرية لمرضى الدراق غير السمي قبل الجراحة عموماً، احترازاً من تزامن حالات طبية أخرى. ويجب مع ذلك بالفعل، قياس مستوى ت ٤ المصلي ومنسب التيروكسين الحر لجميع المرضى بغدد درقية شاذة. ويجب قياس الموجهة الدرقية TSH المصلية اذا اشتبه بوجود قصور درقي، وقياس مستوى ت ٣ المصلي اذا اشتبه بوجود فرط درقي.

البنــج ANESTHESIA

تتطلب جراحة الدرقية وجود اختصاصي تخدير متمرس، لأن اعطاء البنج هو مكمن الخطر الأكبر في أثناء عملية استئصال الدرقية من جراح متمرس. وانتقاء علاج بدء التبنيج الذي يختاره المخدر مماثل لما يستعمل في العمليات الجراحية الأخرى. ويجب أن

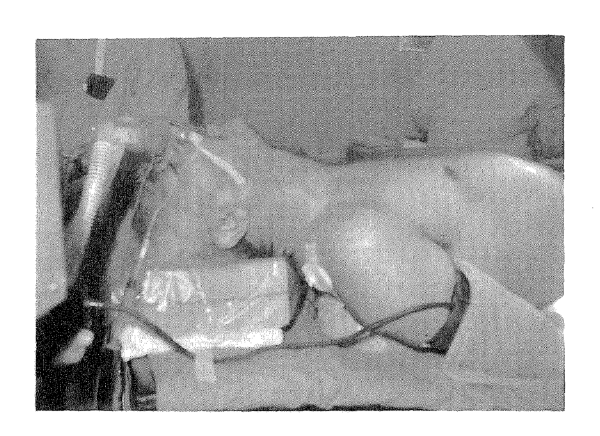
يستعمل المخدر في الغالب، الأدوية التي يألفها أكثر ما يمكن. ولدى تخدير مرضى قصور الدرقية الذين يحتاجون الى عمليات طارئة، يجب استعمال أقل جرعة ممكنة من علاج بدء التبنيج تحقق العمل المطلوب، بسبب بطء استقلاب الأدوية عندهم. وعند تخدير المرضى الذين يشتبه وجود فرط درقي عندهم، ويحتاجون الى عمليات طارئة، يجب توافر البروبرانولول ومحلول يود لوجول Lugols للاستعمال الوريدي، في الحالة التي يوحي بها سلوك المريض في أثناء الانعاش، باحتمال نوبة درقية (راجع ما كتب عن فرط الدرقية). ويجب الانتباه الى احتمال وجود سرطان الدرقية اللبي وورم القواتم المتزامن pheochromocytoma، عند أي مريض بعقيدة درقية، خصوصاً اذا كان لديه فرط ضغط الدم. ويجب تشخيص هاتين الحالتين قبل بدء التخدير بسبب إمكانية اثارة نوبة فرط ضغط دموي. واذا حدث ذلك يجب معالجة مثل هذا المريض بنيترو بروسايد nitroprusside. ومن مضاعفات البنج النادرة، ذات القدرة القاتلة، فرط الحرارة الخبيث، الذي يحدث عادة لدى الأفراد العضليين؛ وعلاجه المفضل هو دانترولون dantrolone.

ويجب تنبيب intubation جميع المرضى بالفعل، لاعطاء الجراح فرصة أفضل في إجراء العملية، ولحماية مجرى الهواء الى الرئتين من الرشف aspiration. و ينزع الانبوب الرغامي الفموي من المريض دائماً، بعد الانتهاء من العملية.

وضع المريض في أثناء الاستئصال الدرقي

POSITION OF PATIENT DURING THYROIDECTOMY

يجب وضع المريض بعناية على طاولة العمليات، ورقبته مفرطة الامتداد (الشكل ٩ــ ١). و يدفع الوضع في هذا الشكل، الدرقية الى جهة الرأس والى الأمام، من خلف قبضة القص manubrium . ويجب وضع وسادة أو مجموعة ملاءات مطوية موازية لسلسلة الظهر. ويجب أن تكون الوسادة عريضة لدرجة تمنع المريض من الميلان، وضيقة لدرجة تسمح بهبوط الكتفين الى الخلف. وتوضع وسادة كعكية أو صغيرة خلف رأس المريض لمنعه من الحركة (الشكل ٩ــ ١)، وتغلق العينان وتلصق بعناية، لمنع حدوث سحجات في القرنية، ويجب أن تكون الرقبة ممتدة أقصى ما يمكن، مع العناية في تدعيم مؤخرة الرأس. وغالباً ما تكون درجة فرط امتداد الرقبة محدودة لدى المرضى الكبار في السن. ومن المهم جداً العناية في وضع المريض، لضمانة حمايته، وليكون في وضع مريح جداً، وجسمه



الشكل ٩ ـ ١

وضع المريض في أثناء العملية

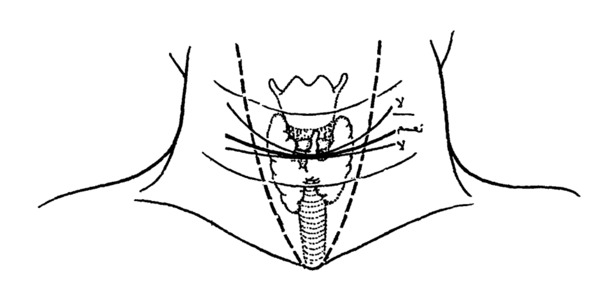
متناسق، حتى ينفذ الجرح في المكان المناسب، و يوافق خطوط لانجر **Langer's lines** . ورفع الجهة الرأسية من طاولة العمليات بمقدار بسيط، حوالي ٥ الى ١٠ درجات، مفيد في خفض احتقان الأوردة. ويجب وضع الملاءات الجراحية بحيث يمكن مشاهدة الوجهة الأمامية للرقبة كلها من ثلمة القص الى الذقن، ومن الناحية الخلفية للعضلة القصية الترقوية الخشائية **sternocleidomastoid** الى العضلة الأخرى. و يوصى بخياطة الملاءات الى المريض حتى لا تتزحزح من مكانها في أثناء العملية الجراحية، وحتى تتوافق مع شكل رقبة المريض.

الاستئصال الدرقي THYROIDECTOMY

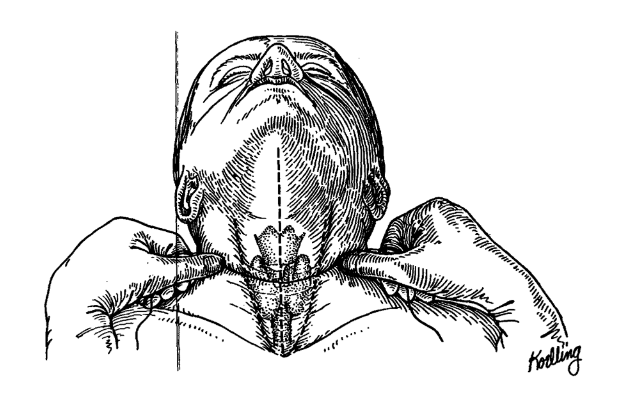
ان موقع جرح الاستئصال الدرقي وشكله، وتناسقه، وطوله، مهم جداً. ويجب أن يتوافق مع خطوط الرقبة العادية أو الثنيات الجلدية، وأن يمتد بالتساوي على جانبي خط الوسط (الشكل ٩ ـ ٢). ويجب ألا يكون مستقيماً أو كثير الانحناء. ورغم أن معظم الجروح تشفى بقدر قليل من التشويه الجمالي، يتكون لدى بعض المرضى ندبة غليظة وجدرة

keloid . والندب الغليظة أكثر شيوعاً عند المرضى الصغار في السن ذوي البشرة الداكنة، وعند الأطفال.

ومن المهم قبل تنفيذ الجرح وضع علامة على خط الوسط وطرفي الجرح المقترح على الرقبة (الشكل ٩ ــ ٣) بقلم معقم، وليس بالمشرط مطلقاً. فاذا كان المريض مُكَوِّن جُدَرات، يترك المشرط ندبة بشعة اذا استعمل في وضع العلامات. ويخطط مكان الجرح بالضغط عليه بخيط حريري قياس 0-2. ويمكن عمل ذلك عندما يكون المريض مستيقظاً، أي قبل بدء التخدير، أو بعد أن ينام المريض و يتم ترتيب وضعه. ومن الحقائق التي يجب أخذها بعين الاعتبار عند وضع تخطيط الجرح، أن نتذكر أن برزخ الدرقية يقع دائماً تحت الغضروف الحلقي بقليل. ولذلك يجب تنفيذ الجرح حوالي ١ سم تحت الغضروف الحلقي، لأنه عندئذ يتمركز فوق الدرقية مباشرة (الشكل ٩ ــ ٣). وانني أنفذ الجرح عند الرجال في موقع سفلي أكثر مما أنفذه عند السيدات، حتى يكون اخفاؤه خلف الياقة ممكناً. ومن المهم عدم تنفيذ الجرح في مكان سفلي أكثر من ذلك، لأن الندبة الجراحية تنزع نحو الاتساع اذا وقعت على قبضة القص. وسيقع الجرح في مكان سفلي أكثر مما هو متوقع، بسبب وضع رقبة المريض المفرط في الامتداد في أثناء الجراحة. كما أن للجروح قابلية في الهبوط الى أسفل أيضاً بتقدم عمر المريض. و يعتمد طول الجرح على امتلاء الرقبة، وحجم الغدة الدرقية،



الشكل ٩ ـ ٢
شكل وموقع الجرح.

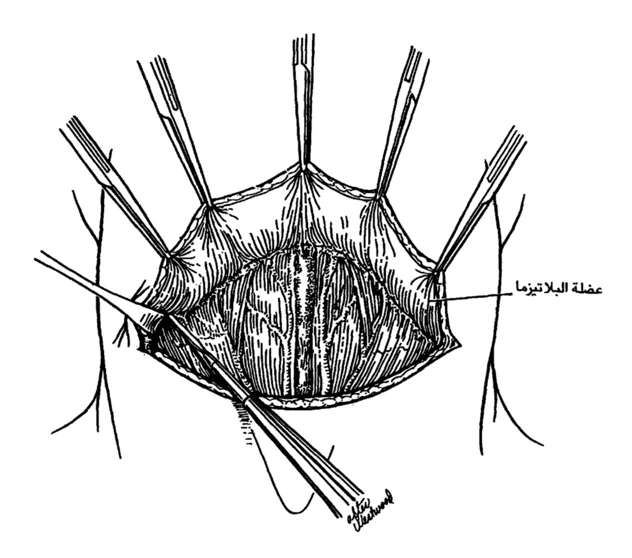


الشكل ٩ ـ ٣

أسلوب تعيين مكان الجرح.

وعلى قابلية الرقبة للامتداد المفرط؛ إذ يجب عمل الجروح صغيرة عند مرضى بعقيدات درقية أو دراقات صغيرة، وعند ذوي الرقبة الرفيعة الواسعة الحركة.

ويجب أن ينفذ الجرح عامودياً على جلد المريض ليشمل الأنسجة تحت الجلد وعضلة البلاتيزما. (وتوجد الأوردة الوداجية jugular الأمامية وغيرها في اللفافات fasciae الواقعة أمام العضلة القصية اللامية sternohyoid مباشرة.) ويجب تحريك الجلد والدهن تحت الجلد وعضلة البلاتيزما كطبقة واحدة (الشكل ٩ ــ ٤). و يوجد مستوى غير وعائي تحت عضلة البلاتيزما مباشرة، يُسمح بتشريحه بالمشرط أو الكي الكهربائي، دون خسارة للدم. ويجب تحريك السديلة flap العليا الى أعلى حتى مستوى الثلمة الدرقية؛ ويجب تحريك السديلة السفلى الى أسفل حتى مستوى الترقوتين والثلمة القصية. وبمجرد تحريك السديلتين، توضع ملاءات على الجلد، إضافة الى مبعاد ذاتي (الشكل ٩ ــ ٥ أ). و يهيأ مستوى تشريحي في خط الوسط بين العضلات الاسارية strap muscles. ويمتد التشريح فيه من الغضروف الدرقي الى الثلمة القصية. و بعد قطع اللفافة بين العضلتين القصية اللامية،

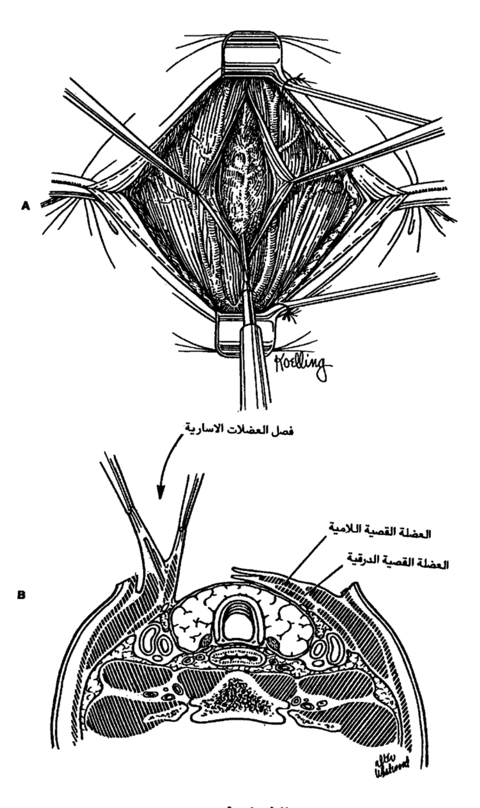


الشكل ٩ ـ ٤

تحريك عضلة البلاتيزما.

تشاهد العضلتان القصية الدرقية التي تقع الى الخلف، و باتجاه جانبي بعض الشيء، بالنسبة للعضلتين القصية اللامية. وللحصول على كشف أفضل، تشرح العضلتان القصية اللامية من العضلتين القصية الدرقية (الشكل ٩ ــ ٥ ب).

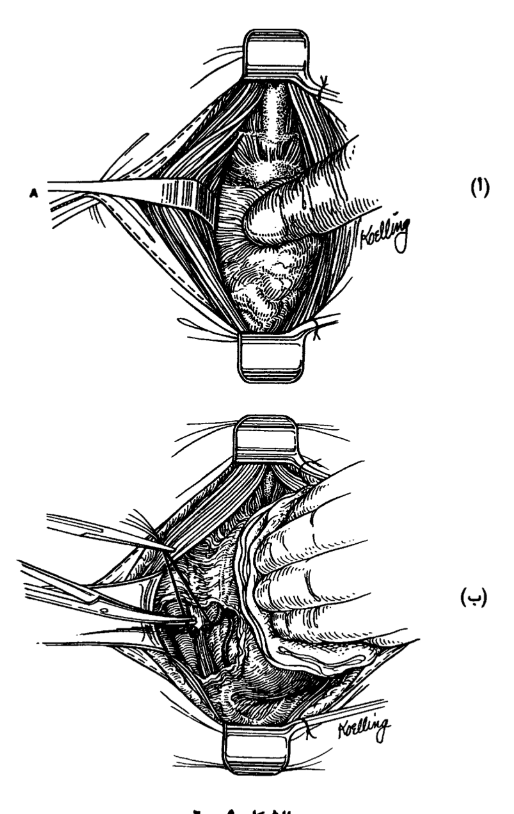
ويمكن عمل هذا الاجراء في جهة واحدة أو جهتين، حسب الحاجة الى كشف جانب واحد أو جانبين. ويجب تشريح العضلة القصية الدرقية من الغدة الدرقية، بدفع الدرقية الى الخلف والى الجهة الأنسية، وشد العضلات الى الأمام والجهة الجانبية بلطافة (الشكل ٩ ــ ٦ أ). وعندها يتم تعيين الوريد أو الأوردة الدرقية الوسطى وربطها (الشكل ٩ ــ ٦ ب). وبمجرد أن يتقدم التشريح خلف الأوعية الدرقية الوسطى، لا يكون عصب



الشكل ٩ ـ ٥

أ ـ موقع المبعاد الثابت ذاتياً self-retaining retractor.

ب ـ مستويات التشريح.



الشكل ٩ ـ ٦

ا) تحريك اندرقية.

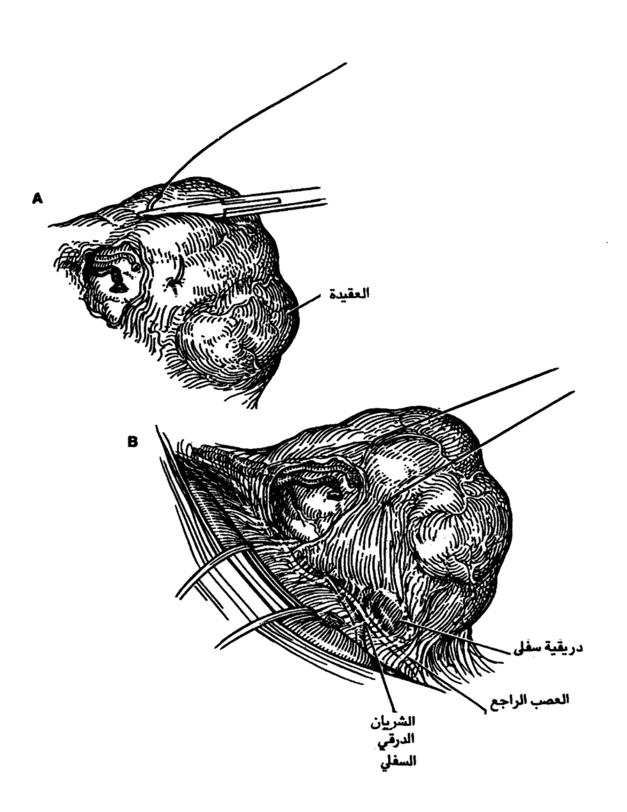
ب) قطع وريد الدرقية الأوسط.

الحنجرة الراجع والغدتان الدريقيتان بعيدة عن مكان التشريح.

وحالما يتم ربط الوريد أو الأوردة الدرقية الوسطى وقطعها، تدفع الأنسجة المحاذية للدرقية بعيداً، أو تسلخ من الغدة الدرقية بلطافة. وتوضع غرزة 0-2 في عمق الدرقية وتستعمل في الشد عليها. ويجب الا توضع هذه الغرزة داخل العقيدة لتجنب انتشار الخلايا السرطانية في موضع العملية، ولكن يجب وضعها عميقة داخل الدرقية حتى لا تقطع النسيج الدرقي (الشكل ٩ ــ ٧ أ). ثم تدفع الدرقية أنسيا بعد ذلك حتى يكون بالامكان تعيين عصب الدرقية الراجع والغدتين الدريقيتين فيما بعد. وعند شد الدرقية في اتجاه سفلي جانبي، توضع الأوعية الدموية للقطب الدرقي الأعلى في وضع متوتر، مما يجعل تعيينها ممكناً. ويمكن ابعاد الأنسجة من على جانب الجزء الأعلى للغدة الدرقية بلطافة، باستعمال ملقاط كيللي Kelly clamp أو شاشة صغيرة مفتولة peanut sponge. وبما أن عصب الحنجرة الراجع يدخل العضلة الحلقية الدرقية cricothyroid، في موقع الى الأسفل من الجزء الأعلى لفص الدرقية، وتحت الفص السفلي لغضروف الدرقية، فان تحريك الدرقية ينفذ بسرعة في هذا المكان.

و يوجد عصب الحنجرة الخارجي الى الجهة الأنسية من أوعية القطب العلوي، وهو يسير على العضلة الحلقية الدرقية (الشكل ٩ ــ ٨). وعصب الحنجرة الخارجي فرع من عصب الحنجرة العلوي. ويجب الحذر لئلا يتأذى هذا العصب لأنه يغذي العضلة الحلقية الدرقية، التي تعمل على زيادة توتر الأوتار الصوتية. واذا تأذى، لا يستطيع الفرد أن يصيح أو أن يغني النغمات العالية. ومن أسماء هذا العصب الأخرى، عصب النغمة العالية، أو عصب أميليتا جالا كورسي، وهي مغنية الأو برا الشهيرة التي تأذى عصب حنجرتها الخارجي في أثناء الجراحة الدرقية. ولا يزيد حجم هذا العصب على خيط العنكبوت، وهو يصاحب الشريان الدرقي العلوي عند ١٥٪ من المرضى. وأفضل طريقة لتجنب ايذائه هي الابتعاد الى الجهة الجانبية من العضلة الحلقية الدرقية، ووضع الملقاط على أوعية الدرقية العلوية من الناحية الأنسية باتجاه جانبي، لئلا يلتقط العصب في رأس الملقاط (الشكل ٩ ــ ٨).

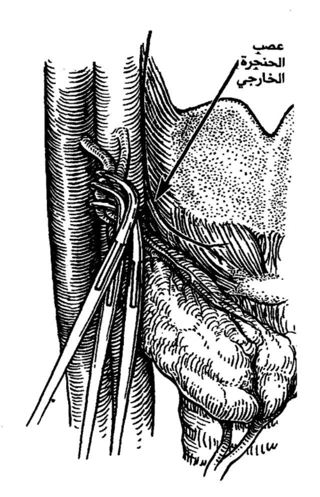
ويجب عدم ترك أي نسيج درقي فوق الملقاط عند قطع أوعية الدرقية العلوية، لأن تسجيل قبط خارج منطقة الدرقية على تفريسة درقية فيما بعد، يعرض المريض الذي يعاني



الشكل ٩ ـ ٧

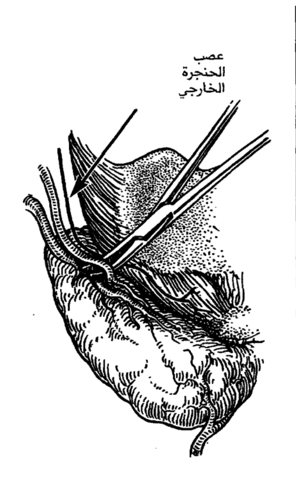
أ) وضع غرزة داخل الدرقية.

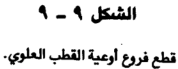
ب) تعيين الورم والعصب والغدد الدريقية.



الشكل ٩ ـ ٨

عصب الحنجرة الخارجي.





الشكل ٩ ـ ٩

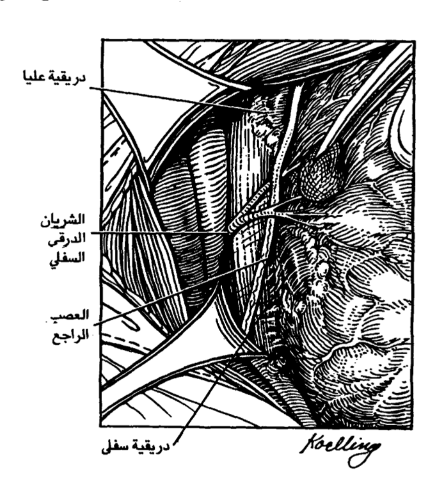
قطع فروع أوعية القطب العلوي.

من السرطان للاشتباه بوجود نقيلة خبيثة لديه، بينما هي في الواقع نسيج درقي عادي. وتستعمل ثلاثة ملاقط ذوات زاوية قائمة لالتقاط أوعية القطب العلوي، وتربط بعقدة من الحرير رقم 0-2. وتستعمل الملاقط الثلاثة لتجنب امكانية النزف من الأوعية التي ترتد الى أعلى اذا انزلق أحد الملقطين العلويين من على الأوعية الدموية، أو اذا انحلت العقدة (الشكل ٩ ـ ٨).

وانني أعدل طريقتي عند معالجة المغنيات المحترفات، فأربط أوعية الدرقية العلوية فرادى، على محفظة قطب الغدة الدرقية العلوي وليس فوقه (الشكل ٩ ـ ٩)، وبذلك أتفادى إمكانية ايذاء عصب الحنجرة الخارجي.

وبمجرد ربط أوعية القطب العلوي، تشد الدرقية أنسيا، وتزاح الأنسجة بلطافة من على الغدة. وتربط الأوعية فرادياً بعد التأكد من أنها ليست عصب الحنجرة الراجع. وبابعاد الغمد السباتي carotid sheath، يسهل استئصال الفص الدرقي، حيث إن هذا الاجراء يجعل الشريان الدرقي السفلي متوتراً، ويمهد لرؤية عصب الحنجرة الراجع عندما يمر تحت (عادة) أو فوق (أحياناً) الشريان الدرقي السفلي. ويمتد عصب الحنجرة الراجع عادة في مسار مائل في عمق الأخدود الرغامي المريئي، حيث يكون في وضع جانبي بعض الشيء في جزئه الأسفل، وفي وضع أنسي في جزئه الأعلى (الشكل ٩ ــ ١٠). ويلاحظ وعاء صغير (وعاء عصبي) على سطح هذا العصب دائماً، مما يساعد في تعيينه.

ويجب تعيين الغدتين الدريقيتين بعد تعيين عصب الحنجرة الراجع. وتقع الغدة



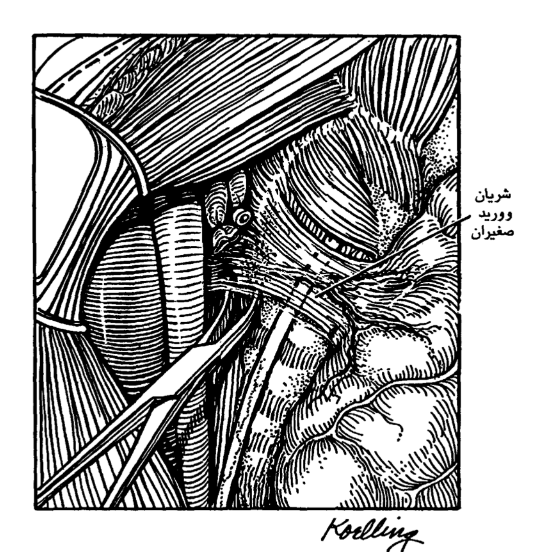
الشكل ٩ ـ ١٠

عصب الحنجرة الراجع وموقعه بالنسبة الى الغدد الدريقية.

الدريقية السفلى عادة الى الأمام من عصب الحنجرة الراجع، والى الأسفل من شريان الدرقية السفلي. وتقع الغدة الدريقية العليا في موقع خلفي أكثر وراء الغدة الدرقية، والى الناحية الخلفية الأنسية من عصب الحنجرة الراجع (الشكل ٩ ــ ١٠). واذا أزيلت وعائية احدى الغدد الدريقية، يجب ازالتها، و بعد التأكد منها بفحص المقطع المجمد، تغرس في قطع كل منها ١ مم، في جيوب منفردة في العضلة القصية الترقوية الخشائية sternocleidomastoid. و باستعمال مواقع عديدة لهذه الطعومات، تتدنى فرصة انعدام الدريقية، بسبب التورم الدموي حول النسيج المنغرس، والنخر اللاوعائي المتسبب عنه.

ويمكن ربط الأوردة الدرقية السفلى بأمان، وملاحظة الرغامى في هذه المرحلة. كما يمكن قطع البرزخ في ذلك الوقت، مما يساعد في استئصال الفص. ثم يستمر التشريح باتجاه علوي بازاحة الغدتين الدريقيتين من الغدة الدرقية على سويقة وعائية واسعة بقدر الامكان، مع أخذ الحيطة لعدم إيذائهما أو إيذاء عصب الحنجرة الراجع. ويجب عدم إمساك الغدد الدريقية بالملقاط. وكثيراً ما نجد عصب الحنجرة الراجع على الدرقية عندما يمتد التشريح الى أعلى، حيث يوجد رباط بيري ligament of Berry وقبل أن يدخل العصب الجزء الخلفي الأنسي من العضلة الحلقية الدرقية مباشرة (الشكل ٩ ــ ١١). وفي هذا الموقع بالذات، حيث يوجد رباط بيري، يكون العصب أكثر عرضة للايذاء. ورباط بيري عبارة عن أوعية وأنسجة ضامة كثيفة، تربط الدرقية بحلقتي الرغامى الأوليين. وقد يمتد النسيج الدرقي الى الخلف وراء عصب الحنجرة الراجع، لذلك يجب أخذ العناية لئلا يتأذى العصب. وعادة ما يوجد في هذا المكان، شريان ووريد صغيران، خلف العصب الراجع مباشرة (الشكل ٩ ــ ١١). ويجب عدم امساك الأوعية الدموية في هذا المكان قبل أن يشاهد العصب الراجع.

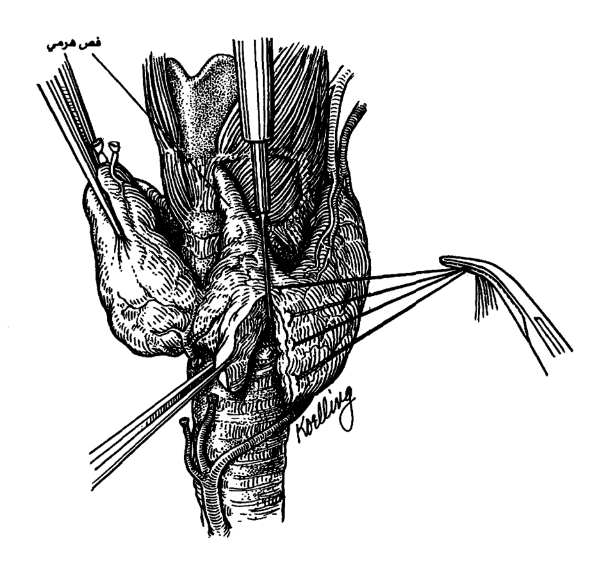
وبمجرد تشريح العصب الراجع من الغدة الدرقية في أعلى موقع له، وقطع رباط بيري بآلة حادة، يمكن تشريح الدرقية بسرعة من الرغامي التي تبدو بيضاء. ويجب أن نبحث عن الفص الهرمي قرب خط الوسط، وهو موجود عند ٨٠٪ من الأفراد، ويجب استئصاله مع الفص الدرقي والبرزخ. وتقطع الدرقية (اذا لم يتم ذلك من قبل) بوضع خيوط حريرية 0-2 في مكان القطع (الشكل ٩ ــ ١٢). ومن المهم إزالة البرزخ لسببين. أولا، اذا وجد سرطان داخل البرزخ، فمن الأفضل استئصاله قبل أن تتوافر له فرصة لغزو



الشكل ٩ ـ ١١
رباط بيري **Berry ligament**

الرغامى. ثانياً، اذا حدث تضخم معاوض في الدرقية الباقية بعد استئصال الدرقية النصفي، فان إزالة البرزخ ستمنع النسيج الباقي من ترك وصمة أو كتلة بشعة في الجزء الأوسط من الرقبة.

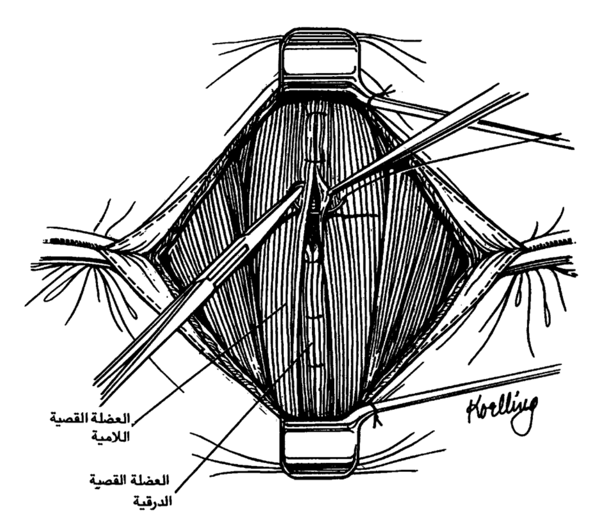
واذا كان الاستئصال الفصي هو المقرر فقط، يجس الفص الدرقي المتبقي من خلال العضلات الاسارية، حتى لا تنتهك المستويات الجراحية، لأن الحاجة قد تدعو إلى استئصال ذلك الفص في المستقبل. وبعد ذلك يغسل الجرح بمحلول لاكتات رينجر Ringers lactate دافىء ويخاط الجرح طبقة طبقة، بتقريب العضلتين القصية الدرقية



الشكل ٩ ـ ١٢
قطع البرزخ.

والعضلتين القصية اللامية الى خط الوسط، ثم تخاط البلا تيزما بخيط ديكسون 4-0 (الشكل ٩ ــ ١٣). و يغلق الجلد بمشابك فراشية الشكل (٩ ــ ١٤)، أو بغرز. والمنازح drains ضرورية فقط اذا استؤصل دراق كبير جداً، أو اذا ترك فراغ كبير.

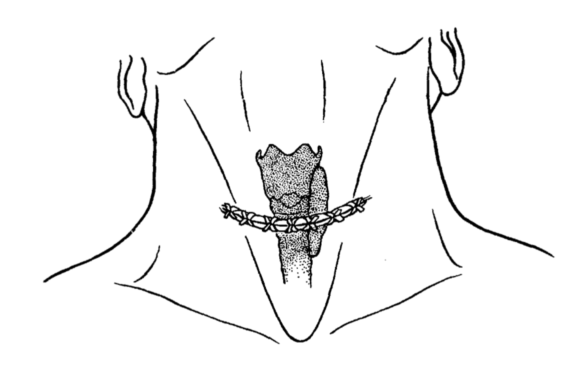
واذا كان إجراء استئصال درقي دون الكامل مقرراً على الجانب المقابل، (مثلا لمصابين بمرض جريفز أو بعض المصابين بسرطان الدرقية)، يربط وريد أو أوردة الدرقية السفلى وتقطع. ثم تحرك أوعية القطب العلوي، و يتم التقاطها وقطعها كما ذكر سابقاً. و يوضع بعد ذلك ملقاط كيللي منحني curved Kelly clamp على الجهة الجانبية من



الشكل ٩ ـ ١٣
غلق طبقة العضلات.

الدرقية لتحديد الموقع الذي سينتهي اليه التشريح في الجهة الخلفية الجانبية، في مكان أمام عصب الحنجرة الراجع والغدتين الدريقيتين (الشكل ٩ ــ ١٥).

ثم توضع ثلاث مجموعات من ملاقط كيللي. و بالاعتماد على اتجاه وضع هذه الملاقط، يمكن ترك درقية متبقية صغيرة أو كبيرة (الشكل ٩ ــ ١٦ أ)، و يستعمل بعد ذلك مقص مستقيم في قطع النسيج الدرقي بين ملقطين جانبيين وملقط أنسي في كل موقع (الشكل ٩ ــ ١٦ ب). وتوضع الملاقط العديدة قبل ربط أي وعاء دموي (الشكل ٩ ــ ١٦ أ). و باستعمال ملقطين جانبيين، لا تكون هناك حاجة لوضع عقدة حول رأس الملقط العميق مما يسهل الاجراء (الشكل ٩ ــ ١٦ج). وهذه طريقة مأمونة، الا أنه يجب اجتناب اختراق محفظة الدرقية الخلفية بهذه الملاقط، حتى لا يتأذى العصب الراجع أو الغدد



الشكل ٩ ـ ١٤
غلق الجلد بمشابك.

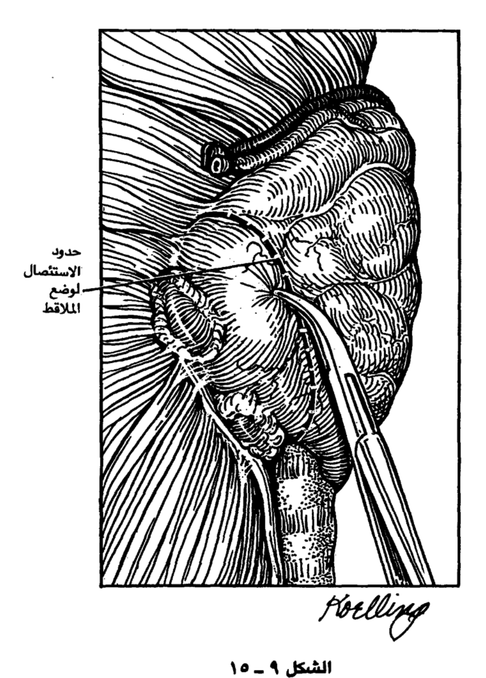
الدريقية.

ومـن المـمكن أن تخاط محفظة الدرقية الجانبية الى المحفظة الأنسية أو الى اللفافات أمام الرغامى (الشكل ٩ ـ ١٧).

واذا كـان إجـراء استـئـصال درقي كامل مقرراً، يستخدم الاجراء نفسه الذي تم وصفه في استئصال فص درقي، على الجانبين. واذا كان هناك شك في احتمال إيذاء عصب حنـجـرة راجع أو في حيو ية الغدتين الدريقيتين (في الجانب الذي يستأصل أولا*)، يفضل عـنـدئـذ تـرك نـسـيـج درقي متبق صغير (في الجانب الآخر*) لتجنب امكانية حدوث قصور دريقي أو إيذاء عصبي الحنجرة الراجعين على الجانبين. و بالامكان اجتثاث النسيج الدرقي المتبقي باليود المشع فيما بعد.

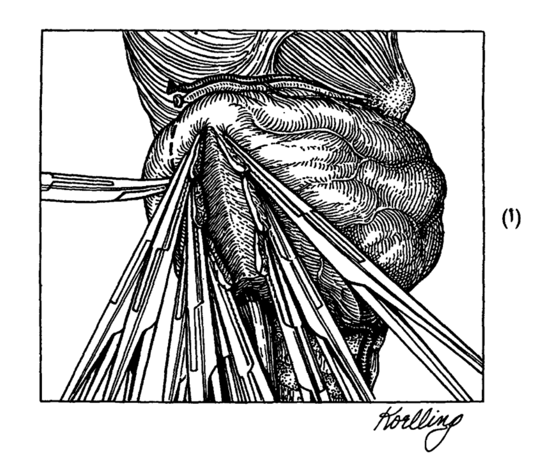
وهـنـاك إجـراء آخـر يـساعد في استئصال الدرقية الكامل وهوعدم التشريح وعدم تحـريـك الأنـسـجة الى جانب الغدة الدرقية، ولكن بالبقاء بمحاذاتها مباشرة وربط الأ وعية

* المترجم



الشكل ٩ ـ ١٥

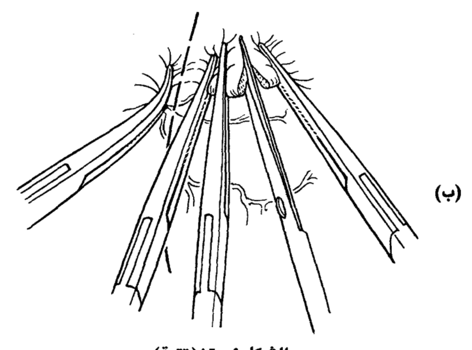
الملقاط المنحني يحدد مدى التسليخ في الخلف. وتستعمل ملاقط مستقيمة في استئصال الدرقية دون الكامل.



(أ)

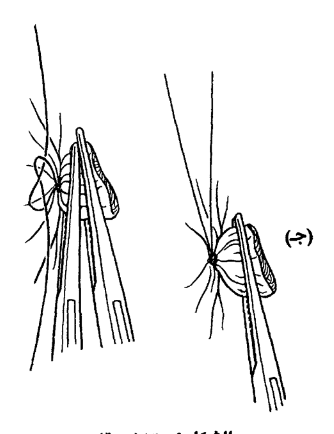
الشكل ٩ ـ ١٦

أ) أسلوب الملاقط المتعددة في استئصال الدرقية دون الكامل.



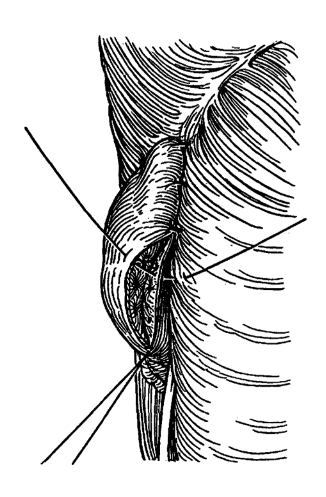
الشكل ٩ ـ ١٦ (تتمة)

ب) أسلوب الملاقط الثلاثة واستعمال المقص المستقيم.



الشكل ٩ ـ ١٦ (تتمة)

ج) الغاية من أسلوب الملاقط الثلاثة ووضع الربطة.



الشكل ٩ ـ ١٧

قطب المحفظة الدرقية الأمامية الى الرغامى.

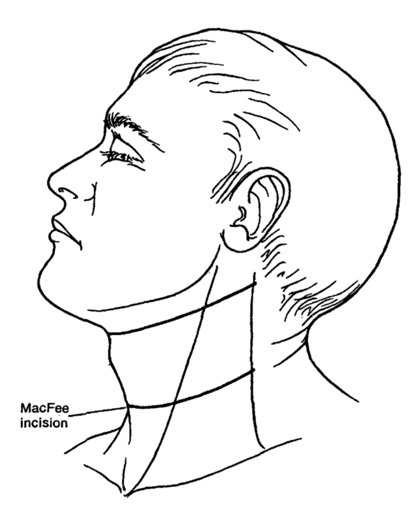
الدمو ية على المحفظة الدرقية. ويجب تعيين الغدد الدريقية وتحريرها بعناية فائقة من الدرقية، وهذا سيحتفظ بسو يقة دمو ية واسعة، لأن الأنسجة الجانبية تبقى سليمة. ويجب عدم قطع الشريان الدرقي السفلي أو ربطه دون قطع، لأنه يغذي الغدد الدريقية العليا والسفلى عند معظم المرضى. واستئصال الدرقية بهذا الأسلوب أبطأ بعض الشيء من الأسلوب الموصوف سابقاً (الذي يتم فيه تعيين عصب الحنجرة الراجع في البداية)، لأن كمية صغيرة جداً من الأنسجة تقطع باتباع الأسلوب الأخير، لتفادي إمكانية إيذاء عصب الحنجرة الراجع. و يقدم الأسلوب الأخير أيضاً أفضل طريقة للاحتفاظ بالتغذية الدمو ية الى الغدد الدريقية.

استئصال الدرقية وتسليخ الرقبة معاً

COMBINED THYROIDECTOMY AND NECK DISSECTION

يستعمل تسليخ الرقبة المتصل في الجهة ذات الورم الدرقي الأوسع انتشاراً، لمرضى سرطان الدرقية الحليمي والجريبي الذين لديهم عقد ليمفاوية مجسوسة سريرياً، ولمرضى سرطان الدرقية اللبي. ويستأصل جميع النسيج الليمفاوي في ذلك المكان. وتمتد منطقة التشريح في تسليخ الرقبة المعدل من العضلة شبه المنحرفة trapezius خلفاً الى العضلات الاسارية على الجهة المقابلة أماماً. ويمتد التشريح من حد سفلي بمستوى الترقوة الى وسط الذقن وحافة الفك السفلي (اذا كان هناك مرض عقدي واسع)، والى مستوى اللامية اذا اشتمل المرض السريري على العقد الليمفاوية السفلية فقط. واذا كانت العقد الليمفاوية مجسوسة سريرياً على الجانبين، يجب تأخير تسليخ الرقبة في الجهة المقابلة مدة ستة أسابيع على الأقل، للحد من احتمال حدوث وذمة في الدماغ، إما بسبب تجلط الوريدين الوداجيين الداخليين أو بسبب استئصالهما في أثناء الجراحة. وانني أوسع جرح كوخر الطوقي Kocher collar incision عند إجراء تسليخ رقبة متصل، لمريض بسرطان درقي، الى حافة العضلة القصية الترقوية الخشائية الخلفي (جرح ماكفي Macfee incision) (الشكل ٩ــ ١٨). وأنا أفضل ذلك على جرح عامودي، بسبب منظره الممتاز. وأحياناً يلزم إجراء جرح مستعرض آخر، أعلى من الجرح الدرقي الموسع ومواز له، لدى المصابين بمرض واسع جداً (الشكل ٩ــ ١٨).

وتستأصل الغدة الدرقية على النحو الذي وصف سابقاً. وما لم يكن هناك ورم كبير حول العصب الشوكي الاضافي spinal accessory، أو أن الورم قد غزا العضلة القصية الترقوية الخشائية أو الوريد الوداجي الداخلي، فان هذه الأنسجة تترك كما هي. وتقطع اللفافات أمام الجزء السفلي من العضلة القصية الترقوية الخشائية وخلفه. ومن الممكن مشاهدة وريد تحت الترقوة subclavian وراء العضلة القصية الترقوية الخشائية وخلف الترقوة وأمام العضلة الأخمعية الأمامية scalenus anticus، ويجب الابتعاد عن هذا الوريد. وتصب القناة الصدرية في الجهة اليسرى، والقناة الاضافية في الجهة اليمنى، في الجهاز الوريدي، في الوجهة الخلفية الجانبية من اتصال الوريد الوداجي الداخلي بوريد تحت الترقوة. واذا تأذت القناة الصدرية أو القناة الاضافية في أثناء التسليخ، فبالامكان ربطهما

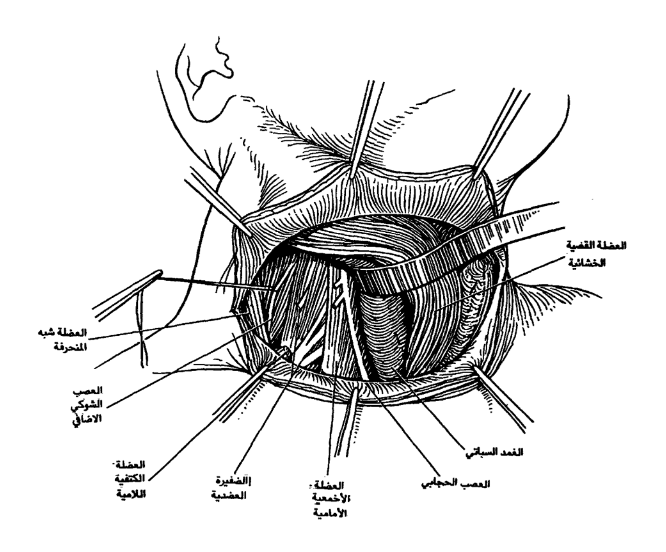


الشكل ٩ ـ ١٨

جرح ماكفي MacFee incision.

بأمان. والأنسجة الأخرى التي يجب تحاشيها هي الغمد السباتي، والعصب الحجابي (الذي يسير على العضلة الأخمعية الأمامية)، والضفيرة العضدية brachial plexus (التي تقع الى الجهة الخلفية الجانبية من العضلة الأخمعية الأمامية، وأمام العضلة الأخمعية الوسطى) (الشكل ٩ ــ ١٩ أ). وتشكل اللفافات التي تغطي العضلات الأخمعية أرضية التسليخ العميقة. و يسير العصب الحجابي في اتجاه رأسي خلف هذه اللفافات.

ويجب إبعاد الغمد السباتي أنسيا ثم جانبياً لازالة جميع العقد الليمفاوية. وعند ذلك تنكشف السلسلة الودية sympathetic chain خلف الغمد السباتي. و يتابع التسليخ الى أعلى، وحدوده الأمامية هي حافة العضلة الكتفية اللامية omohyoid الأمامية.

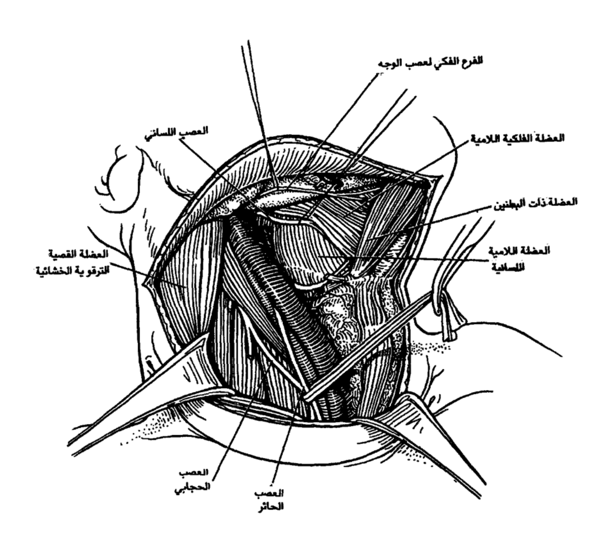


الشكل ٩ ـ ١٩ (أ)

العصب الحجابي، والعصب الاضافي الشوكي، والضفيرة العضدية، وفروع من الضفيرة العنقية المقطوعة.

(وتقطع العضلة الكتفية اللامية في جزئها الوتري حتى يتحسن الاستكشاف). ويجب أن تشكل العضلة شبه المنحرفة الحد الخلفي للتسليخ. وفي أثناء ذلك تربط وتقطع أوعية دموية صغيرة.

وبعد ذلك يفصل ارتباط العضلة الكتفية اللامية من العظم اللامي. ويجب الابتعاد عن الضفيرة العضدية brachial plexus بعناية، إلا أنه يمكن التضحية بالضفيرة العنقية cervical plexus، باستثناء العصب الحجابي (الشكل ٩ ــ ١٩ أ). ويجب تعيين العصب الشوكي الاضافي والمحافظة عليه، وهويدخل مائلا في العضلة القصية الترقوية



الشكل ٩ ـ ١٩(ب)

الفرع الفكي لعصب الوجه، والعصب اللساني، وعصب تحت اللسان، والعصب الحائر، والعصب الحجابي.

الخشائية من الناحية الأنسية، ويخرج وراءها من الجهة الجانبية (الشكل ٩ــ ١٩ أ). و يؤدي قطع هذا العصب الى هبوط الكتف.

وعموماً، لا يوجد هناك داع للتسليخ فوق اللامية، اذا لم يكن هناك عقد مرئية أو محسوسة بمستوى العضلة اللامية اللسانية. واذا وجدت هناك عقد محسوسة، فعندها ينفذ التشريح بالمستوى تحت البلاتيزما، و يوسع الى أعلى حتى الفك السفلي. و بهذا القسم المرتفع من التسليخ، يجب أخذ الحذر لئلا يتأذى الفرع الفكي **mandibular branch** الصغير للعصب السابع أو عصب الوجه، وهو يسير تحت الفك السفلي بحوالي ١ سم، موازياً له (الشكل ٩ــ ١٩ ب). و يساعد في تجنب ايذاء هذا العصب قطع الشريان الفكي

العلوي الخارجي external maxillary artery والوريد الوجهي الأمامي ١ سم تحت الفك السفلي تقريباً.

و يتابع التسليخ الخلفي الى أعلى بمحاذاة الحافة الأمامية للعضلة شبه المنحرفة، حيث تستأصل جميع محتو يات المثلث الخلفي باستثناء العصب الاضافي. وقد يستأصل الجزء السفلي من فص الغدة النكفية السطحي أو يترك كما هو. وتشرح بعد ذلك، المنطقتان تحت الفك السفلي وتحت الذقن، و بذلك ينكشف البطن الأمامي للعضلة ذات البطنين digastric، وعصب تحت اللسان hypoglossal، والعصب اللساني lingual، والعصب الحائر vagus، والوريد الوداجي، وعصب الحنجرة العلوي بفرعيه الداخلي (حسي للبلعوم) والخارجي (حركي للعضلة الحلقية الدرقية التي تشد الأوتار الصوتية) (الشكل ٩ ــ ١٩ ب). و يسير عصب الحنجرة العلوي وراء الشريان السباتي الخارجي. واذا تأذى هذا العصب، يتشردق المريض ولا يستطيع غناء النغمات العالية. و بعد ذلك، تربط قناة وارتون Wharton's duct والوريد اللساني. وتشكل العضلة اللامية اللسانية مستوى التسليخ العميق.

و بعد انتهاء التسليخ، يغسل الجرح بمحلول لاكتات رينجر دافىء. وتستخدم طبقتان في اغلاق الجرح باستعمال غرز منفردة من ديكسون 0-4 في عضلة البلا تيزما، ونايلون 0-4 في الجلد. وتوضع قسطرتا هيموفاك hemovac أو جاكسون برات Jackson-Pratt للنزح، في مكانيهما، خلال جرحين طعنيين منفصلين، يقعان الى الخلف والجهة السفلى من جرح الرقبة. ويجب تثبيت هاتين القسطرتين بعناية بحيث لا تكونان بمحاذاة الشريان السباتي لتفادي تآكله.

و يعتمد مبدأ إجراء تسليخ الرقبة المتصل المعدل بالمقارنة مع تسليخ الرقبة المتصل التقليدي classical radical neck dissection أو «تلقيط العقد node picking» على الحقائق الآتية:

١. إن نسبتي البقاء والرجعة، عند المرضى بسرطان درقي متمايز أو سرطان درقي لبي سواء عولجوا بتسليخ رقبة متصل معدل، أو تقليدي، متساو ية [١،٢،٥٤].

٢. ليس من الضروري والمرغوب فيه، استئصال الرغامى ومواضع النزح الليمفاوي

الأخرى.

٣. إن «تلقيط العقد» أصبح مرفوضاً، لأنه عندما توجد عقدة تحتوي على سرطان درقي نقيلي، أكبر من ٣ مم، فهناك دائماً سرطان في الليمفاو يات الأصغر[٣].

الدراق خلف القص SUBSTERNAL GOITER.

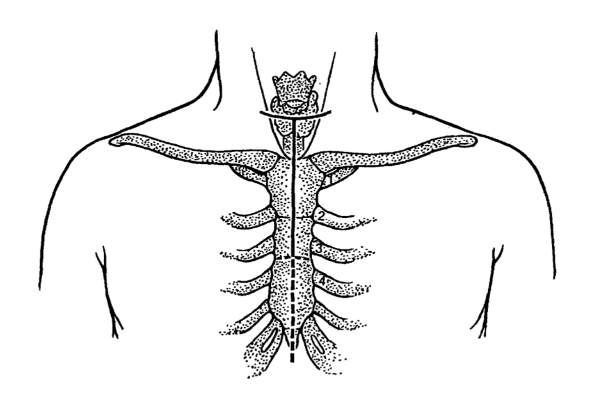
تشكل الدراقات الكبيرة جداً والدراقات خلف القص مشكلة، لأنها تحجب رؤية الغدد الدريقية وعصب الحنجرة الراجع في الخلف. كما يمكن أن تسبب الدراقات خلف القص انسداد عودة الدم الوريدي، مما يؤدي أحياناً الى انسداد وريدي علوي ونزف وريدي مزعج في أثناء العملية الجراحية. وعند معالجة المرضى الذين لم يسبق إجراء عملية درقية لهم، يمكن استئصال جميع الدراقات الحميدة خلف القص من خلال جرح الرقبة، وليس من خلال شق القص الوسطي، لأن التغذية الدمو ية تأتي من الشريان الدرقي السفلي. واذا حدثت مشكلة في الاستكشاف أو حدث نزف في أثناء استئصال دراق كبير خلف القص، فبالامكان عادة، استعمال الاصبع في تشريح محجوب، مع البقاء بمحاذاة الكتلة المتدرقة الكبيرة، وإخراجها من وراء القص بسرعة. و بهذه الطريقة يزول الانسداد أو الاحتقان الوريدي، وتتم السيطرة على النزف بسهولة. و يكون عصبا الحنجرة الراجعان والغدد الدريقية عند مرضى الدراقات خلف القص، مدفوعين الى الخلف دائماً على وجه التقريب، و بذلك لا يحتمل أن يتأذوا في أثناء إخراج الدراق من خلف القص. وأحياناً يكون من الضروري اختراق محفظة الدرقية واخراجها نتفاً by morcellation. و بالرغم من أن ذلك لأ يسر من ناحية فنية، إلا أنها طريقة مأمونة تتفادى شق القص الوسطي.

شق القص الوسطي
MEDIAN STERNOTOMY

يكون شق القص في خط الوسط ضرورياً أحياناً، في معالجة مرضى سرطان الدرقية الواسع أو الغازي، ومرضى الأورام الدريقية خلف القص، ونادراً في معالجة مرضى الدراق خلف القص. وحسب الحاجة إما الى استكشاف المنصف mediastinum العلوي فقط، أو المنصف بأكمله، يمكن إجراء شق منصف جزئي، حتى مستوى الغضروف الضلعي الرابع، أو شق منصف كامل. وعندما يقرر إجراء شق منصف جزئي ينفذ جرح عامودي من وسط

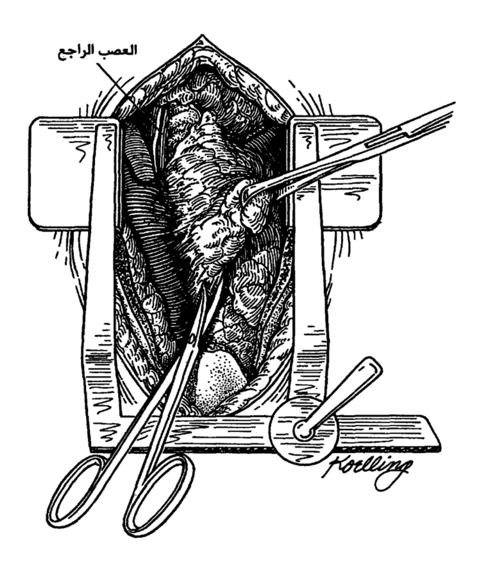
جرح الرقبة الى مستوى الحيز الوربي الثالث third intercostal space (الشكل ٩ ــ ٢٠ أ)، و يشمل الرهابة xiphoid في حالة شق المنصف الكامل. و يوضع اصبع بعد ذلك بلطافة خلف القص لتحرير المنطقة. وتقطع العضلات الوربية على الجانبين، في الحيز الوربي الثالث، بالقرب من القص في أثناء شق القص الجزئي. و بعد ذلك يستعمل منشار قصي، في شق القبضة والقص العلوي عاموديأ في خط الوسط. ثم يبعد عظم القص المنشور جانبياً، فيسمح بكشف ممتاز للأنسجة في المنصف الأمامي.

وتسلخ اللفافات، والعقد الليمفاوية، والغدة السعترية، والورم، والنسيج الضام من الأسفل الى أعلى، بدءاً من التامور pericardium (الشكل ٩ ــ ٢٠ ب). ويجب تعيين عصبي الحنجرة الراجعين، وتفادي إيذاء العصب الحجابي. و يغلق عظم القص باستعمال غرز معدنية خلال العظم (الشكل ٩ ــ ٢٠ ج).



الشكل ٩ ـ ٢٠

(أ) قطع القطع الوسطي.

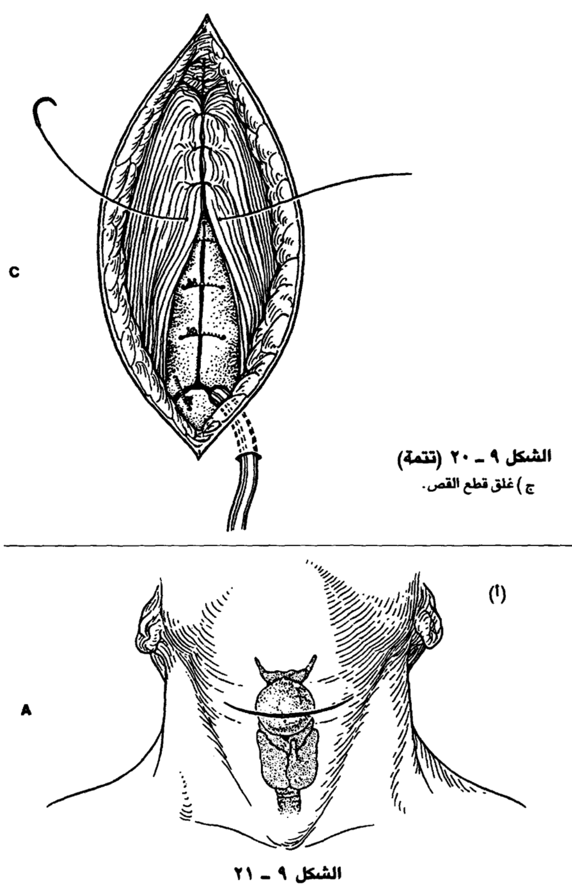


الشكل ٩ ـ ٢٠ (تتمة)

(ب) استئصال الغدة السعترية.

كيس القناة الدرقية اللسانية THYROGLOSSAL DUCT CYST

من الممكن أن توجد أكياس القناة الدرقية اللسانية في أي مكان في خط وسط الرقبة، من الثقبة العوراء foramen cecum في قاعدة اللسان الى الغدة الدرقية. ويجب استئصال الجزء الأوسط من العظم اللامي، عند استئصال كيس القناة الدرقية اللسانية، وإلا رجع الكيس. و ينفذ جرح مستعرض فوق منطقة الكيس، موازٍ لثنيات الجلد الطبيعية (الشكل ٩ ـ ٢١ أ). و يستأصل قطع ناقص ellipse من الجلد اذا كان هناك ناسور.

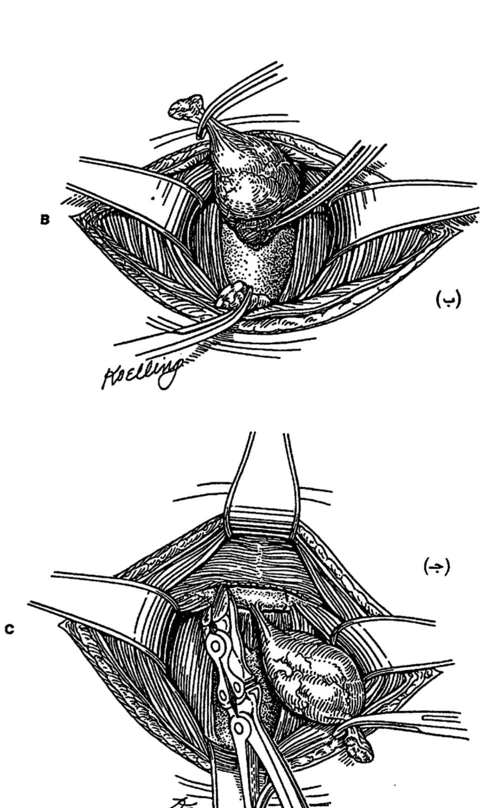


الشكل ٩ ـ ٢٠ (تتمة)

ج) غلق قطع القص.

الشكل ٩ ـ ٢١

أ) الجرح لاستئصال كيس القناة الدرقية اللسانية.



الشكل ٩ ـ ٢١ (تتمة)

ب) قطع الفص الهرمي وتحريك الكيس.

ج) قطع العظم اللامي.

و ينفذ مستوى تشريحي تحت البلاتيزما، في الاتجاهين العلوي والسفلي. وتعين الآفة المتكيسة ثم تحرك، مع أخذ الحيطة لئلا يتأذى عصب الحنجرة العلوي، أو عصب تحت اللسان hypoglossal، بالبقاء بمحاذاة جدار الكيس الجانبي. وأحياناً يكون الكيس متصلا من الناحية السفلى بفص الدرقية الهرمي؛ ويجب قطع هذا الاتصال (الشكل ٩ — ٢١ ب). ويحرر الكيس بعد ذلك من الحنجرة والغشاء الدرقي اللامي، وتعين القناة في خط الوسط (الشكل ٩ — ٢١ ج). و يشد الكيس الى الأمام والأسفل، ثم يقطع العظم اللامي بملقاط قاطع للعظم (الشكل ٩ — ٢١ج). و بعد ذلك تستأصل أي قناة متبقية في قاعدة اللسان، و يغلق الفراغ المتكون في البلعوم السفلي بغرز ديكسون 3-0. و يستعمل منزح drain اذا تمزق الكيس. ويجب فحص الكيس بدقة لأن أكياس القناة الدرقية اللسانية تحتوي أحياناً على سرطانات درقية حليمية، أو في حالات نادرة على سرطانات الخلية الحرشفية squamous cell. و يوجد لدى ٢٥٪ من المصابين بسرطان درقي حليمي في القناة الدرقية اللسانية، سرطان درقي داخل الغدة الدرقية الباقية أيضاً.

المراجع
REFERENCES

1. Bocca, E., Pignataro, O., and Sasaki, C.T.: Functional neck dissection, Arch. Otolaryngol. 106:524, 1980.
2. Jesse, R.H., Ballantyne, A.J., and Larson, D.: Radical or modified neck dissection: a therapeutic dilemma, Am. J. Surg. 136:516, 1978.
3. Noguchi, S., Noguchi, A., and Murakami, N.: Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis, II. Value of prophylactic lymph node excision, Cancer 26:1053, 1970.
4. Thompson, N.W., Nishiyama, R.H., and Harness, J.K.: Thyroid carcinoma: current controversies, Curr. Probl. Surg. 15(11):1-67, 1978.
5. Wilson, S.M., and Block, G.E.: Carcinoma of the thyroid metastatic to lymph nodes of the neck, Arch. Surg. 102:285-291, 1971.



الباب العاشر

رشف الإبرة الدقيقة للعقيدة الدرقية تطبيقات سريرية

FINE NEEDLE ASPIRATION OF THE THYROID NODULE: CLINICAL APPLICATIONS

جون س. هابيل وتيودور ر. ميللر
John S. Abele and Theodore R. Miller.

رشف الإبرة الدقيقة للعقيدة الدرقيّة

تطبيقات سريرية

FINE NEEDLE ASPIRATION OF THE THYROID NODULE: CLINICAL APPLICATIONS

إن الباثولوجيا المورفولوجية للغدة الدرقية، موصوفة جيداً في عدد وافر من الكتب المتداولة، وتشمل منشورات عن الباثولوجيا الجراحية العامة، وكتباً عن باثولوجيا الرأس والرقبة، وعدة مقالات منفردة[١] ب، [٣٨،٤١]. وفيما يلي تصنيف نموذجي لأمراض الغدة الدرقية:

١. عيوب خلقية congenital abnormalities

٢. التهاب الدرقية thyroiditis
- أ) حاد acute
- ب) تحت الحاد subacute
- ج) مزمن chronic
  - ١. ليمفاوي lymphocytic
  - ٢. هاشيموتو Hashimoto's

٣. فرط تنسج خلوي hyperplasias
- أ) مرض جريفز Graves disease
- ب) دراق متعد العقيدات multinodular goiter

٤. أكياس مكتسبة (متنكسة) cysts (acquired involutional)

٥. أورام حميدة benign neoplasms
- أ) غدومات جريبية follicular adenomas (بما فيها نوعا الخلية الصافية وخلية هيرتل clear and Hurthle cell)
- ب) أورام سدوية حميدة benign stromal tumours

٦. أورام خبيثة malignant neoplasma

أ) سرطان حليمي papillary carcinoma (بما فيه شكلاه الجريبي وذو الخلية الورمية follicular and oncocytic)

ب) سرطان جريبي follicular carcinoma (بما فيه نوعاً الخلية الصافية وخلية هيرتل clear and Hurthle cell)

ج) سرطان مصلب مستتر occult sclerosing carcinoma

د) سرطان كشمي anaplastic carcinoma

١. ذو خلية كبيرة large cell

٢. ذو خلية صغيرة small cell

هـ) سرطان لبي medullary carcinoma

و) سرطانات نادرة

١. ظهارية epidermal

٢. مخاطية mucinous

ز) أغران sarcomas

١. ليمفوما lymphoma

٢. سدوية stromal

ح) أورام نقيلية metastatic tumours

١. كلوية renal

٢. رئوية lung

٣. ثديية breast

٤. أورام أخرى.

تشمل أورام الدرقية أوراماً حميدة تحتوي على مظاهر هندسية وخلوية مختلفة، وأوراماً خبيثة تحتوي على سرطانات حليمية، وجريبية، وذات خلية هيرتل، ولبية، وكشمية. وباستثناء إضافة السرطان اللبي في عام ١٩٥٩، فان هذا التصنيف لم يتغير كثيراً. ومن التعديلات الطفيفة على هذا التصنيف حديثاً، معرفة الأشكال الجريبية في كلا السرطانين اللبي والحليمي [١،٣٠،٤١].

وبالرغم من أن هذا التصنيف مرتب وموجز، غير أن له عيبين كبيرين: فالتشخيصات فيه استعادية retrospective ومحدودة. فبعد استئصال العقيدة أو الغدة الدرقية، يمكن وضع التشخيص المرضي الجراحي النهائي، ولكن هذا التشخيص استعادي بالنسبة للمريض، واختصاصي الغدد الصماء، والجراح. (وفي حقيقة الأمر، تدعو الحاجة الى جراحة درقية أخرى في بعض الحالات). فاذا اكتشف السرطان مثلا، يساعد التشخيص المرضي النسيجي في صنع القرار حول المعالجة التالية، كما يدل على التكهن prognosis بسيرة المريض. ومع ذلك، فان أهمية هذا التصنيف محدودة بالنسبة لغالبية المرضى الذين عولجوا جراحياً، لأن معظم العقيدات الدرقية حميدة. و يبقى التشخيص الباثولوجي مجهولا بالفعل، بالنسبة للمرضى العديدين الذين تشخص عقيداتهم الدرقية حميدة بالفحص السريري ولم يعالجوا جراحياً [١٩، ٤٩].

وقد استعملت عدة أساليب لاجراء خزعة الابرة في تشخيص العقيدات الدرقية [١٠، ٥٦]. وتختلف الأساليب في حجم الابرة المستعملة، والطريقة المستخدمة في تحضير العينة للفحص. وبالرغم من أن تاريخ استعمال هذه الأساليب يعود الى بدايات هذا القرن، فان الأطباء السويديين كانوا أول من كتبوا عن استعمالها الواسع للمرضى في الستينيات، ولكنها لم تظهر في التقارير الأمريكية إلا مؤخراً. وتكشف النتائج الممتازة التي تحققت بخزعة الابرة عن قيمتها في معالجة العقيدة الدرقية، وهي مشكلة سريرية شائعة، عندما يقوم باجرائها وقراءتها طبيب متمرس [١١، ١٧، ٤٦].

وفي السنوات الخمس الأخيرة، قمنا بتنفيذ وتقييم طريقة للتشخيص السريري المورفولوجي clinicomorphologic diagnosis (CMD) للعقيدات الدرقية، يشمل رشف الابرة الدقيقة fine needle aspiration (FNA) (FNA). فبهذه الطريقة نأخذ خزعة رشف إبرة دقيقة، وبعد ذلك نبحث عن العلاقة بين المظهر المورفولوجي والعلامات السريرية والتاريخ المرضي، حتى نتمكن من الوصول الى تشخيص نهائي ونضع خطة للعلاج. وهناك في رأينا، مغبة وضع التشخيص الايجابي أو السلبي الخاطئين، اذا اعتمد اختصاصي الباثولوجيا على المظهر المورفولوجي فقط، لأنه لا يمكن الاجابة عن السؤال الأساسي: هل تقدم نتيجة الخزعة تفسيراً باثولوجياً لعقيدة المريض؟ ولكن أخذ المعلومات المورفولوجية من رشف الابرة الدقيقة والعلامات السريرية بعين الاعتبار (كما يدل عليها

تعريف CMD)، يؤدي الى تشخيص موثوق جداً، و يساعد في وضع خطة للعلاج. و بهذه الطريقة يمكن تقسيم العقيدات الدرقية الى مجموعتين علاجيتين كبيرتين: طبية أو اجتثاثية (تشمل الجراحة أو المعالجة باليود المشع / الأشعة أو المعالجة الكيماو ية). ونتائج هذا الأسلوب (CMD) ليست حاسمة بالنسبة الى ٥٪ الى ١٠٪ من المرضى. ولكن إعادة رشف الابرة الدقيقة، غالباً ما يؤدي الى التشخيص النهائي، في هذه المجموعة الصغيرة.

ويمكن وضع التشخيصات المورفولوجية الخلو ية الشائعة حسب التصنيف التالي[٣٤]:

أولا : التشخيص المقدم Diagnosis rendered

أ) عقيدة درقية حميدة

١. مصمتة solid

أ) غروانية colloid

ب) متنكسة involutional

ج) خلو ية cellular

٢. متكيسة cystic

أ) تكيس تام

ب) تكيس جزئي

ب) ورم جريبي follicular neoplasm

جـ) سرطان حليمي papillary carcinoma

د) سرطان لبي medullary carcinoma

هـ) سرطان كشمي anaplastic carcinoma

و) أورام خبيثة أخرى.

ثانياً : التشخيص المؤجل Diagnosis deferred

أ) عينة صغيرة أو غير كافية

ب) الاشتباه بالخباثة موجود ولكن لا يمكن تشخيصها تماماً.

ج) الخزعة لا تفسر الكتلة بشكل معقول.

وأدى التشخيص السريري المورفولوجي CMD الى سهولة تشخيص العقيدات الدرقية وسرعتها، فارتفع عدد المرضى الذين أجريت لهم خزعة رشف إبرة دقيقة في مؤسستنا

سنوياً منذ بداية البرنامج، حيث جاوز العدد ١٥٠٠ مريض في عام ١٩٨٠. وتشير خبرتنا وخبرة الآخرين (سيناقش فيما بعد) الى أنه يمكن الاستغناء عن التفريس بالنظائر المشعة والجراحة بأمان، اذا كان تشخيص العقيدات الدرقية عند المرضى حميداً برشف الابرة الدقيقة [٣٤]. أما بالنسبة للمصابين بآفات تستلزم الجراحة، فيجب عدم تأخيرها حتى تتم تجربة المعالجة بـ ت ٤ أو فحصها بالمقطع المجمد الذي لا يكون حاسماً في الغالب. وباستطاعة الجراح واختصاصي الغدد الصماء أن ينصحا المريض ويقدما له المعالجة التي تناسبه بمجرد معرفة التشخيص.

ويلخص هذا الباب المعلومات الأساسية الضرورية لاستعمال رشف الابرة الدقيقة الأمثل والأسلم في تشخيص العقيدات الدرقية. كما سنناقش تاريخ رشف الابرة الدقيقة، وأساليب الخزع، وسلامة عملية الخزع، وبرنامجاً يقدم مشروعاً للتشخيص بخزعة رشف الابرة الدقيقة، ومقاييس لتشخيص العقيدات الدرقية بهذا الأسلوب مع التركيز على التسميات الشائعة.

وبالرغم من أن مقدرة رشف الابرة الدقيقة على وضع التشخيص موثوقة جداً، يجب أن نؤكد من البداية على أن الاجراء ليس سهلا، حيث إن إجراء الرشف نفسه، وتحضير الشريحة، وقراءتها تحتاج الى تدريب وممارسة كبيرتين. ورغم ذلك فان التقارير المنشورة تؤكد خبرتنا، حيث أجرينا ما يزيد على ٦٠٠٠ خزعة رشف ابرة دقيقة من جميع أنحاء الجسم، وكلها تدل على أن لهذا الفحص فوائد جمة، ويجب استعماله كلما أمكن ذلك.

نبذة تاريخية HISTORY

لقد كتب ويب Webb [٥٤] نبذة تاريخية ممتازة عن تطور رشف الابرة الدقيقة. ورغم أن أطباء عديدين قاموا بتجارب على رشف الابرة في القرن التاسع عشر، فقد وضع جريج Greig وجراي Gray [٥٦] في عام ١٩٠٤ أول تشخيص برشف الابرة، حيث وجدا كائنات التريبانوسوما في رشافات من عقد ليمفاوية متورمة. وفي عام ١٩٢١ نشر جوثري Guthrie تقريراً عن استعمال رشف الابرة في تشخيص مجموعة من الليمفومات الخبيثة. وكان مارتين Martin وإليس Ellis[٣٦] أول من استعمل هذا الأسلوب في أماكن متعددة من الجسم، حيث نشرا في عام ١٩٣٠ تقريراً عن ٦٥ رشفة من مختلف الأعضاء. وقام ستيوارت[٤٧] بعدهم بثلاث سنوات، بوصف رشفات من ٢٥٠٠ ورم. وبالرغم من أن

استعمال رشف الابرة في تشخيص الأ ورام استمر في بضعة مستشفيات ، ظل هذا الأسلوب طي النسيان في الولايات المتحدة حتى عهد قريب .

و بالمقابل ، استعمل رشف الابرة الدقيقة في أورو با على نطاق واسع منذ الخمسينيات . وربما كانت التقارير الأكثر اسهاباً والأفضل معرفة عن رشف الابرة الدقيقة ، مقدمة من مجموعة علم الخلايا في مستشفى كارولينسكا في ستوكهولم في السو يد . وتجري هذه المجموعة الآن ما يزيد على ١٠٠٠٠ فحص رشف ابرة دقيقة سنو ياً . وقصة تطور رشف الابرة الدقيقة مشوقة .

في عام ١٩٤٧ ، بدأ سكستين فرانزن **Sixten Franzen** [٣٠] ، وكان طالب طب يعمل في مستشفى ريفي صغير يبعد ٢٠٠ كم شمال ستوكهولم ، بتطو ير طريقة لاجراء خزعة رشف الابرة الدقيقة ؛ إذ كان يشعر هو وزملاؤه بالاحباط نتيجة تأخر التشخيص ، لأن جميع العينات الباثولوجية كانت ترسل الى مركز أكبر في أو بسالا **Uppsala** ، لتحضيرها وقراءتها . وكان فرانزن على دراية برشف نقي العظم **bone marrow aspiration** ، وفكر بأن خزعة الرشف يمكن أن تستخدم في الأ ورام المصمتة من أماكن مختلفة من الجسم .

وفي عام ١٩٤٩ ابتدأ اقامته في الراديوم هيمت **Radiumhemt** ، وهي وحدة علاج الأ ورام في مستشفى كارولينسكا . وعندما تحققت شكوك دائرة علم الأمراض بأن أحد المعالجين السريريين يقوم بوضع التشخيصات المورفولوجية ، أرسلت أحد أعضائها الشبان ، المرحوم جوزيف زاتشيك **Josef Zajicek** [٥٦] ، لتقصي فرانزن . و بسرعة أدرك زاتشيك قيمة ودقة هذا الفحص ، وحصل على إذن من دائرته بدراسة الموضوع مع فرانزن . وقد أسهمت قدرة زاتشيك في تبو يب وتنظيم المعلومات من الأعضاء المختلفة ، خصوصاً بالنسبة الى رشافات الثدي .

وفي منتصف الخمسينيات ، انضم د . بيير إسبوتي **Pierre Espoti** اليهما ، وساعد على نشر جهاز فرانزن ، وهو دليل على رشف الابرة الدقيقة من البروستاتا من خلال المستقيم . وفي عام ١٩٦٥ انضم تورستين لوهاجن **Torsten Lowhagen** [٣٣، ٣٤] الى المجموعة ، وأسهم في وضع كثير من المفاهيم المعاصرة لرشف الابرة الدقيقة في تشخيص أمراض الدرقية . وفي الآونة الأخيرة استخدم إيان و يليمز **Jan Willems** رشف الابرة الدقيقة في تشخيص أورام الأنسجة الرخوة من أماكن أخرى .

وفي الآونة الأخيرة فقط، حقق تشخيص رشف الابرة الدقيقة قبولا واسع الانتشار في الولايات المتحدة. ولقد قدمت تفاسير عديدة على هذا السبات: الافتقار الى الأطباء المدربين على هذا الأسلوب، والخشية من الملاحقة القضائية، والشك بأن رشف الابرة الدقيقة أدنى درجة من التشخيص الباثولوجي الروتيني وانه ربما أخطأ المرض الرئيسي، والخوف من انتشار الورم في مسار الابرة. وقدم كوص Koss تفسيراً تاريخياً مشيراً الى أنه بعد الحرب العالمية الثانية، اقتضى نظام الاعتراف بالمشافي أن يتضمن الفريق المعالج اختصاصياً في علم الأمراض ليقوم بفحص الأنسجة بعد استئصالها جراحياً. و يقارن نظام المشافي هذا بنظامها في الدول الاسكندنافية والأوروبية الأخرى، حيث توضع الغالبية العظمى من التشخيصات المورفولوجية في مشاف مركزية؛ وتقوم المشافي الصغيرة بارسال العينات اليها للدراسة. و ينتج عن فحص خزعة رشف الابرة الدقيقة النموذجية، ثلاث الى ست شريحات، مما يلائم نظام التحويل المركزي هذا على أفضل وجه. ولكن انبعاث الاهتمام في رشف الابرة الدقيقة في الولايات المتحدة، يعكس تقديراً جديداً لسلامة وثقة هذا الفحص وكلفته القليلة، إضافة الى توفير التدريب على رشف الابرة الدقيقة في برامج الاقامة العديدة.

ويمكن ايجاد ملخصات عديدة لمراجعة تفاصيل أوفى عن تاريخ خزعة الابرة، التي تُعنى بصورة خاصة في رشف الابرة الدقيقة[٢٨،٥٤].

نظرة عامة الى خزعة رشف الابرة NEEDLE BIOPSY OVERVIEW

تستخدم عدة أساليب في خزعة الابرة لتشخيص العقيدة الدرقية (الجدول ١٠ — ١). وتختلف هذه الأساليب في حجم الابرة المستعملة، وتستعمل أدق ابرة في رشف الابرة الدقيقة fine needle aspiration (FNA). و بالرغم من عدم وجود اتفاق عام على ما يعتبر «ابرة دقيقة»، فان التعريف المناسب لـ «دقيقة» يشمل ابرة قطرها الخارجي أقل من ١ مم، أي قياس ٢٠ أو أكبر. وفي معظم الاستعمالات يبدو أن الابر قياس ٢٢ و٢٣ وقطرها الخارجي ٧ر٠ و٦ر٠ مم على التوالي، تعمل على أحسن وجه. والابر الأصغر، قياس ٢٥ أكثر فعالية في العقيدات المتصلبة جداً أو ذات الأوعية الدموية الكثيرة. وليس هناك داع لاستعمال البنج، بسبب صغر حجم الابرة. و يوفر غياب البنج ثلاث فوائد مهمة: ١ — توفير الوقت، ٢ — تجنب رد فعل الجلد الى الدواء، ٣ — عدم احتجاب الكتل

الجدول ١٠ ـ ١
أساليب خزعة الابرة

نوع	قياس (قطر خارجي، مم)	بنج	حجم أصغر كتلة (سم)	المادة الناتجة	التحضير
رشف ابرة دقيقة (FNA)	٢٠ (٩ر٠)ـ٢٧ (٤ر٠)	كلا	٥ر٠ ـ ١	أجزاء مجهرية	مسحات طبقة واحدة صبغ مباشر
خزعة رشف الابرة (ANB)	١٦(٧ر١)ـ١٩(١ر١)	ربما	٥ر١ـ ٣	أجزاء لب صغير	مسحات/صبغ مباشر أو تثبيت/مقطع نسيجي
خزعة ابرة قاطعة (CNB)	١٢(٦ر٢)ـ ١٥(٨ر١)	نعم	٥ر١ـ ٣	لب نسيجي	تثبيت/مقطع

الصغيرة، غير المحدودة بارتشاح البنج. وعندما تستدعي الحاجة، يمكن اعطاء البنج بمشقة قليلة على المريض، باستعمال ليدوكائين (زايلوكائين) في محقن إنسولين جاهز سعة ١ مل (١٠٠ وحدة) (١٠ وحدات تعادل ١ر٠ مل، و يكفي ٢ر٠ الى ٣ر٠ مل من المخدر).

إن حجم أصغر كتلة يمكن أن تجرى عليها خزعة ابرة دقيقة موثوقة، يعتمد على عوامل مختلفة تشمل خبرة الطبيب والقدرة على تثبيت الكتلة وامكانية تحديدها بالجس. و يستطيع الطبيب المتمرس أن يأخذ خزعة من آفة حجمها ٥ر٠ سم بكل ثقة[٥٧].

وإضافة الى حجم الابرة، يختلف رشف الابرة الدقيقة عن أساليب خزعة الابرة الأخرى بطريقة الحصول على العينة. فعندما تتحرك الابرة داخل كتلة الورم، تنفصل منه قطع صغيرة من النسيج، لا تكاد ترى، وتدخل الى لب الابرة وهي معلقة بالمادة الغروانية colloid، وفي السائل النسيجي والدم، و يساعد على ذلك كل من الضغط السلبي داخل المحقن ودفع الابرة الى الأمام. فعندما يستعمل الطبيب ابرة قياس ٢٢، تتكون خزعة العقيدة الدرقية من خلايا فرادية، وقطع ظهارية epithelial مجهرية تحتوي على ١٠ الى ١٠٠ خلية، وقطع سدو ية ظهارية stromal epithelial صغيرة. وتشبه العينة رشافة نقي العظم من عدة أوجه، ولكن الدم فيها أقل. وحجم هذه القطع الورمية الصغير يجعلها ملائمة تماماً لفردها طبقة واحدة وتثبيتها بسرعة، اما بتجفيفها في الهواء حتى تصبغ بصبغة رايت

Wright أو بـتـثـبيـتـهـا بـكحول ٩٥٪ حتى تصبغ بصبغة بابا نيقولا Papanicolaou [٣٠] وتعتمد القراءة على معايير التركيب الهندسي والخلوي، وستبحث هذه فيما بعد.

وتختلف خزعة الابرة القاطعة cutting-needle biopsy (CNB) عن رشف الابرة الـدقيـقة باستعمال ابر أكبر بكثير، تصل الى ٢٠ ضعفاً من مقطع الابر الدقيقة. و بناء عليه تحـتـاج خزعـة الابـرة القاطعة الى بنج، وكثيراً ما تحتاج الى جرح صغير، وتستعمل فقط في الكـتـل الـتـي تـصل الى ضعفي أو ثلاثة أضعاف أصغر كتلة يمكن اجراء رشف ابرة دقيقة عـلـيـها. و بسبب كبر حجم الابر، تستخرج خزعة الابرة القاطعة لباً من النسيج المكتمل؛ وهـذا غير مـلائـم لـفرد العينة طبقة واحدة، لأن النسيج الظهاري في هذا اللب متماسك مع الأرضيـة الليفية. ولهذا تثبت بالمثبتات الباثولوجية التقليدية، وتجفف، وتغمر في البرافين، وتـقـطـع، ثـم تجـفـف ثـانـيـة، وتصبغ وتجفف، ثم ترسى بنفس الأسلوب المتبع بالنسبة الى الـعـيـنـات الـبـاثـولـوجـيـة الجـراحـيـة. ان هـذا الاعـداد المضني يشوه جميع المظاهر النوو ية والـسيـتـو بلازمية ما عدا تلك الأشد قدرة على الاحتمال، تاركاً السبيل الى قراءة التركيب الهـندسي بشكل رئيسي. إضافة الى ذلك فان إعداد الشرائح الهستولوجية، أكثر كلفة نسبياً، و يـسـتـغـرق وقـتاً أطول اذا قورن بصبغة رايت (و بواسطتها يمكن تحضير شريحة مصبوغة تماماً وجاهزة للقراءة خلال دقائق) [٢٢].

ويمـتـلك رشف الابرة الدقيقة أفضليات أخرى على خزعة الابرة القاطعة. فقد ازداد استعداد تقبل المريض لها لسهولتها وسرعة اجرائها ولأن الابرة المستعملة لا تثير الفزع. كما جـعـلـت دقـة حجم الابرة الإجراء مريحاً جداً للمرضى، وأدت الى مضاعفات أقل. وأصبح الأسلوب يلائم الطبيب تماماً لتوفر الابر والمحاقين الجاهزة، ولقصر الوقت الذي يستغرقه أخذ الخزعة [٥٦].

ويمـكـن الـنـظـر الى خزعة رشف الابرة aspiration needle biopsy (ANB) على أنـهـا حـد وسـط بين رشف الابرة الدقيقة (FNA) وخزعة الابرة القاطعة (CNB) [٢٠]. وقد يحـتـاج الأمـر الى الـبـنـج، لأن حجم الابرة متوسط، كما يجب أن تكون الكتلة أكبر مما هو ممكن برشف الابرة الدقيقة. و بالاعتماد على خصائص الورم وحجم الابرة، يمكن فرد العينة وقـراءتـهـا خـلـو يـاً، أو تثبيتها وقطعها هستولوجيا. وفي الحالة الأخيرة، يحتاج حجم الكتلة الـنـسـيـجـيـة الصغير الى تعديل الأسلوب الهستولوجي التقليدي، إذ غالباً ما يشمل التحضير

أكياس السيلويدين celloidin bags . وتغمر هذه العينات في مادة بلاستيكية وتصبغ باسلوب البيروكسيديز المناعي للكشف عن الكالسيتونين في السرطان اللبي، أو عن بروتين مناعي ذي نسيلة منفردة وسلسلة قصيرة monoclonal and light chain اذا اشتبه بوجود الليمفوما.

مواد رشف الابرة الدقيقة FNA MATERIALS

إن توافر المواد الآتية ضروري لاجراء رشف الابرة الدقيقة، وهي متوافرة وغير مكلفة. و يكلف حامل محقن الرشف حوالي ١٠٠ دولار من شركة
.(R and H Products, Bethesda, MD, and Precision Dynamics,Burbank CA)

١. استمارة طلب.
٢. شرائح زجاجية مصنفرة الأطراف.
٣. قلم.
٤. مسطرة.
٥. ايثانول ٩٥٪ ومشابك ورقية لفصل الشرائح.
٦. حامل شرائح لتجفيفها في الهواء.
٧. كحول أو يود لتحضير الجلد.
٨. محقن سعة ٢٠ مل (معقم اذا اريد اجراء مزرعة على الخزعة).
٩. ابر (عضلية) طويلة الميلان وجاهزة (قياس ١٨، ٢٠، ٢٢، ٢٣، و ٢٥؛ طول ١ $^1/_2$ الى ١ $^5/_8$ إنش).
١٠. حامل محقن رشف.
١١. أنابيب لجمع السوائل تحتوي على مضاد للتخثر EDTA
(Ethylene diamino tetra acetate).
١٢. أنابيب معقمة للفحص الميكروبي.
١٣. زجاجة ساعة (٨ انشات) وأغطية زجاجية رقيقة رقم ٢.
١٤. شاش ٤ × ٤ انشات.
١٥. ضماد دائري لاصق وصغير.
١٦. ليدوكائين (زايلوكائين) ١٪ لا يحتوي على أدرينالين.

١٧. محقن ١٠٠ وحدة انسولين سعه ١ مل جاهز مع ابرة قياس ٢٨.

ويجب أن تبين استمارة طلب مختبر الفحص الخلوي المعلومات الكافية للتعريف بصاحب العينة (مثل الأحرف الأولى لاسم المريض والتاريخ)، وموقع الخزعة بالضبط. ويجب أن تكون الشرائح الزجاجية نظيفة وخالية من الشحم والبصمات لأنهما يفسدان انتشار الخلايا والتصاقها. وتساعد الأطراف المصنفرة على كتابة اسم المريض. وتستلزم الشرائح التي ستصبغ بصبغة بابا نيقولا وجود ايثانول ٩٥٪ لتثبيتها. و بوضع المشابك الورقية على طرف الشرائح المصنفرة قبل غمرها في الكحول، تبقى بعيدة بعضها عن بعض، مما يسمح للمادة الخلوية بالتعرض الكامل لمادة التثبيت. وتيسر الحوامل البلاستيكية التي تحمل كل منها ٥ شرائح، تنشيفها في الهواء، اذا اريد استعمال صبغة رايت جيمسا Wright-Giemsa.

وتفي الماسحات الكحولية أو الميودنة الجاهزة بتطهير كاف للجلد. و يهيء وجود تشكيلة كاملة من الابر بمقاسات وأطوال مختلفة المرونة المثلى لخزع كتل مختلفة الأحجام والأنواع.

ولا يمكن الاستغناء عن حامل محقن الرشف مطلقاً، اذا توخينا أسلوباً مضموناً باستمرار، لأخذ الخزعة. فباستعمال الحامل نستطيع في آن واحد أن نوفر الضغط السلبي للرشف، ونوجه إبرة الخزع باحدى اليدين، بينما تتفرغ اليد الأخرى تماماً لتثبيت الكتلة وتحديدها. وإننا نشجع استعمال هذه الآلة البسيطة كثيراً في جميع خزعات رشف الابرة الدقيقة؛ لأننا لا نستطيع بدونها الاحتفاظ بسهولة بضغط سلبي كاف للرشف، وتحريك الابرة بدقة، وتوخي راحة المريض.

واذا احتوت مادة الرشافة في غالبيتها على الدم، فان الأنابيب الزجاجية المحتوية على مضاد التخثر EDTA توفر تخزيناً مؤقتاً ملائماً قبل تحضير الشريحة بطرق التركيز. و يفيد وجود زجاجة الساعة والشاش أيضاً في الأسلوب الخاص لتركيز الأجزاء الدقيقة، كما سينوه اليه فيما بعد. و يقي الضماد اللاصق صبغ ملابس المريض. ويمكن ترتيب كل هذه المواد بشكل أنيق في صينية، مما يسمح بوضعها بجانب سرير الفحص، أو يمكن وضعها في حقيبة مثل حقيبة الطبيب، عندما يراد اجراء خزعة على مريض داخل المستشفى، أو في عيادة طبيب آخر [٣٠، ٥٦].

خزعة رشف الابرة الدقيقة FNA BIOPSY

إن أول خطوة في خزعة رشف الابرة الدقيقة هي إقامة علاقة جيدة مع المريض، لتخفيف قلقه وحفز تعاونه في أثناء الخزع. وخلال الحديث الأولي معه، يجب بحث عدة نقاط أهمها:

١. الفحص، وهو ضروري لأن لدى المريض عقيدة درقية من الواجب تصنيفها، مثلا كيس أو التهاب أو ورم.

٢. إن باستطاعة الخزعة فيما يزيد على ٩٠٪ من جميع المرضى، إما أن تشير الى أن العقيدة حميدة، وبذلك يمكن معالجتها طبياً، أو أنه يجب التفكير جدياً بالجراحة. أما بالنسبة الى باقي المرضى، فالنتيجة ليست حاسمة، ولكن بالامكان إعادة الخزعة أو إجراء خطوات سريرية أخرى.

٣. إن الاجراء يماثل زرقة وريدية عادية، «غزة ابرة» كالتي تجرى لأخذ عينة دم، وتؤخذ عينة صغيرة من السوائل والنسيج من الكتلة الدرقية. وعادة تكون الابرة أدق من تلك التي تستعمل في الزرقة الوريدية.

٤. يطهر الجلد بالكحول أو باليود، و يستعمل ضغط كاف على العقيدة لتثبيتها في مكانها، ثم تغرز الابرة لمدة ثانية أو ثانيتين. إن الاحساس الحاد والقصير الذي يحدثه دخول الابرة ليس أسوأ، بل إنه غالباً يكون أخف من الاحساس الذي تحدثه الزرقة الوريدية أو تحت الجلد. وتغرز الابرة ثلاث مرات حتى تؤخذ عينات من الكتلة كلها.

٥. إن الاختلاط الوحيد هو تكون تجمع دموي بسيط أحياناً.

ونحن لا نبحث الانتان أو ايذاء العصب، أو زرع الخلايا في مسار الابرة بشكل روتيني إلا اذا سُئِلْنا عنها، لأن هذه المضاعفات لم توصف بعد رشف الابرة الدقيقة، بالرغم من أنها وصفت بعد خزعة الابرة اللبية. و بعد وصف الطريقة للمريض، نخصص وقتاً كافياً للاجابة عن أسئلته. ويحتاج المريض الخجول الى تشجيع من الطبيب حتى يعبر عن مخاوفه أو يستفسر عنها.

و بعد الاجابة على جميع استفسارات المريض، يجب على الطبيب أن يهيىء وضع المريض لإجراء الخزعة. والخطوة الأولى هي فحص الكتلة والمريض جالس، ثم فحصها

وهو مستلق على ظهره ورقبته ممدودة بوضع وسادة تحت كتفيه . و بعد أن يجد الطبيب الوضع الأمثل لاجراء الخزعة ، يتم تحديد الكتلة بامساكها بين الأصابع وتثبيتها بالضغط الكافي عليها ، ثم يمسح الطبيب الجلد فوق الكتلة بالكحول ، و يسأل المريض أن يبتلع ثم يمسك عن ذلك خلال عملية الوخز التي لا تتجاوز ١٠ ثوان. ثم يغرز الطبيب الابرة في وسط الكتلة في حركة سريعة واحدة. وحالما تدخل الابرة في الكتلة يوفرّ الطبيب الامتصاص في المحقن، ويحرك رأس الابرة داخل الكتلة في اتجاهات مختلفة ، بينما يقوم بتدوير الابرة على محورها . وتساعد هذه الاجراءات الميكانيكية في فصل ورشف أجزاء من النسيج الظهاري من السدى epithelium from stroma. ولقد وجدنا نحن وآخرون[٣٤،٣٩] أن الابرة غير المتحركة تسحب دماً أكثر وأجزاء أقل مما تسحبه الابرة المتحركة، لأن الابرة تعمل عمل المكشطة. ومن ناحية أخرى، يجب العناية بابقاء رأس الابرة داخل الكتلة ؛ فالسماح لها بالحركة خارج الكتلة يلوث العينة بالدم أو السائل أو عناصر الالتهاب من الأنسجة التي تحاذي الكتلة ، والتي لا تشكل جزءاً منها . وقد تخفي هذه المواد الخارجية ما يمكن أن يكون نسيجاً تشخيصياً .

وعندما تكون الكتلة مصمتة، يهدف الطبيب الى الحصول على المادة التشخيصية داخل الابرة ومنعها من التحرك الى داخل المحقن اذا كان نزع الابرة صعباً . ومن أجل ذلك ، يوقف الحزع عندما يظهر الدم داخل رأس المحقن ، أو بعد ثانية أو ثانيتين من الرشف المستمر مع تحريك الابرة. و يسهم استمرار الرشف بعد ظهور الدم في تخفيف العينة بالدم، وهذا يقلل من القدرة على تشخيصها . وليس من المحتمل أن يؤدي الرشف لأكثر من ٥ ثوان الى أية مادة اضافية ، بل يزيد من فرصة مزجها بالفيبرين المتجلط الذي يعوق تحضير العينة[٣٠،٥٦] .

وتتم عملية الخزع بأربع خطوات ، بسهولة وزمن قصير جداً لا يتجاوز الثانية اذا قام بها طبيب متمرس، والخطوات الأربع تجرى كما يلي :

١ . يوقف ضغط الرشف بهدوء ، و يسمح لمكبس المحقن أن يعود الى مكانه بوضع مستريح .

٢ . يفصل المحقن عن الابرة وهي في مكانها . والهدف من ذلك هو ازالة التفريغ الموجود عادة ، والذي يستمر في المحقن نتيجة قوى الاحتكاك التي تمنع المكبس من العودة الى نقطة البداية بالضبط . و ينتج عن هذا الفراغ المتبقي هسيس أو صوت امتصاص اذا

نزعت الابرة والمحقن كوحدة واحدة من المريض، فيندفع الهواء بسرعة مدخلا مادة الخزعة الى المحقن.

٣. تنزع الابرة من المريض مباشرة بعد فصل المحقن من الابرة.
٤. يضغط المساعد بيده فوق قطعة من الشاش على مكان الخزعة لمدة ٥ دقائق، للاقلال من فرصة حدوث تجمع دموي. ورغم أنه ليس خطيراً، فانه يزعج العديد من المرضى، ويمكن أن يخفي العقيدة، ولا يسمح باجراء إعادة الرشف.

ولقد وجدنا نحن وآخرون [٢٢] أن الضغط الموضعي ناجع في منع تجمع الدم، لأن معظم التجمعات تنتج عن النزف في الأنسجة الدهنية تحت الجلد الذي يغطي الكتلة. ويجب، ما أمكن، ألا نعتمد على المرضى للقيام بهذه المهمة البسيطة والضرورية جداً، لأنهم ينشغلون عن ذلك بسهولة ولا يستطيعون تحديد الموقع الصحيح، بعد نزع الابرة مباشرة.

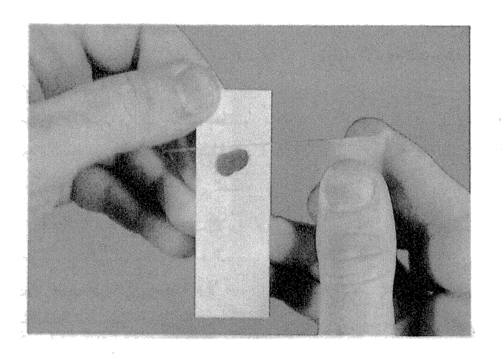
وتحتوي الابرة عندئذ على المادة التشخيصية في داخلها، بانتظار تحويلها الى شريحة زجاجية وفردها طبقة واحدة. و يعتمد اسلوب فرد العينة على كمية ونوع العينة التي يتم الحصول عليها؛ ولا يوجد هناك اسلوب واحد ناجح، اذا عرفنا الاختلافات العديدة في أمراض الدرقية [١]أ. و يلخص الجدول ١٠ ــ ٢ أساليب فرد العينات المختلفة ونوع العينات التي ينطبق عليها.

الجدول ١٠ ـ ٢
ملخص لأساليب مسحة رشف الابرة الدقيقة

مشكل العينة	الحجم	الأسلوب
تخفيف بالسائل	في لب الابرة	خطوتان، امتصاص
رشف داخل المحقن (عن غير قصد أو تخفيف في سائل أو دم)	محدود	اقطع الرشف / خطوتان
	كبير*	زجاج الساعة امتصاص
عينة شبه صلبة	في لب الابرة	خطوة واحدة
عينة صغيرة (أي نوع)	في لب الابرة	خطوة واحدة

* لمنع التخثر، من الممكن أن يوضع السائل الدموي في أنابيب لجمع الدم من نوع يحتوي على EDTA، وتهز لمدة وجيزة قبل تحويلها الى زجاج الساعة.

فعندما ينتج عن رشف الابرة الدقيقة كمية قليلة من مادة شبه صلبة، كما هو الحال في العقيدة الدرقية الغروانية الحميدة، التي ستناقش فيما بعد، يمكن تحضير مسحة ممتازة باسلوب من خطوة واحدة. أولا : يضع الطبيب نقطة من الرشافة بجانب العلامة على الشريحة الزجاجية. ثم يمسك بشريحة ثانية في اليد السائدة بحيث تتقاطع مع الشريحة الأولى (الثابتة) مشكلة علامة «+» على خط يُمكّن الحافة الخارجية للشريحة المتحركة من تغطية الرشافة بالكاد، عندما تدار لتمس العينة (الشكل ١٠ ـ ١)، وتدار الشريحة المتقاطعة الى الأمام (بعيداً عن الطبيب) في حركة واحدة حتى تمس العينة، ثم تحرك باتجاه الطبيب بحركة سلسة مع بذل أقل ضغط ضروري يمكن العينة من الانتشار؛ ولا يكون هذا الضغط أكبر مما ينتج عن النشاط الشعيري الطبيعي في الغالب. واذا تم تنفيذ الأسلوب كما يجب، بقيت العينة كلها على الشريحة الثابتة، وتطرح الشريحة المتحركة جانباً.

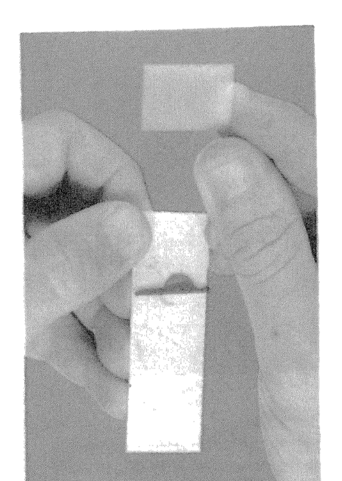


الشكل ١٠ ـ ١

أسلوب الخطوة الواحدة، مسحة رشف الابرة الدقيقة. تم تعتيم الشريحة الثابتة باللون الأبيض للايضاح. توضع، على أحد طرفي الشريحة، قطرة صغيرة من السائل المرتشف من ورم شبه صلب، وهي مبينة هنا كسائل دموي. وتوضع شريحة ثانية تشكل بتماسها مع منتصف الشريحة الأولى تقريباً علامة «+»، وتحرك بسلاسة باتجاه المراقب والى الأمام (ينظر المراقب من أعلى).

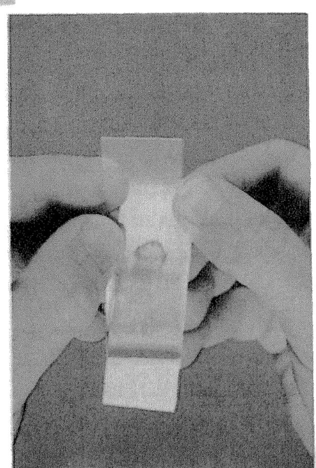
ويحتوي العديد من رشافات الدرقية على دقائق صغيرة مخففة في السائل الكيسي أو الدموي. و يستعمل في مثل هذه الرشافات، أسلوب من خطوتين لتركيز الدقائق وفصلها عن السائل الذي يمكن أن يؤثر على جودة الاصطباغ. تمسك الشريحة باليد غير السائدة أيضاً، موازية للأرض، والعلامة في الجهة البعيدة عن الطبيب. وتوضع نقطة من الرشافة، قطرها حوالي ١ سم، بجانب العلامة على الشريحة. وتمسك الشريحة المتحركة بالقرب من طرف العلامة، باليد السائدة؛ ويمس طرفها الحر الشريحة الثابتة في خط بين العينة والطبيب (الشكل ١٠ ــ ٢). ثم تحرك هذه الشريحة بعيداً عن الطبيب حتى تجمع الدقائق في داخل العينة. و بعد ذلك تحرك الشريحة عائدة باتجاه الطبيب، تاركة معظم السائل الزائد على سطح الشريحة. ويحدث التركيز الأمثل بعد التحرك عبر ثلثي الشريحة (الشكل ١٠ ــ ٣). وترفع الشريحة المتحركة الى أعلى مباشرة بعيداً عن الشريحة الثابتة، وتدار الشريحة الثابتة الى وضع عامودي بحيث تكون العلامة الى أسفل. و بابقاء العينة في هذا الوضع بضع ثوان، يمكن للمزيد من السائل أن ينساب بعيداً بالجاذبية، فتبقى الدقائق الصغيرة فقط، و يكون التركيز تاماً في آخر موقع تلامست فيه الشريحتان. ثم توضع الشريحة المتحركة بالقرب من الطرف غير المصنفر مثل الفصالة (الشكل ١٠ ــ ٤)، وتدار بلطافة باتجاه مكان الدقائق الصغيرة. وتفصل الشريحتان بعضهما عن بعض بعناية، باستعمال الضغط الشعيري الموجود، للحصول على مسحة من طبقة واحدة. ويجب التمرس على هذه الخطوات للتمكن من اجرائها خلال ٢ الى ٣ ثوان، قبل أن تفسد مسحة الطبقة الواحدة بالتجلط [٢٢].

وغالباً ما ينتج عن رشف الابرة الدقيقة الدرقي، سائل كيسي (حجمه أكبر من ٥ر٠ مل). ويمكن أن تكون هذه العينات متباينة جداً، لزجة أو غير لزجة، معكرة أو صافية، تحتوي على دقائق صغيرة أو لا تحتوي عليها. لهذا السبب تعتمد أساليب الاصطباغ المستعملة على خبرة الطبيب وطبيعة العينة. والخطوة الأولى المعقولة هي وضع نقطة على الشريحة. فاذا كانت لزجة، يمكن فرد العينة بأسلوب الخطوة الواحدة، واذا كانت رقيقة القوام ولا تحتوي على دقائق صغيرة واضحة، تركز بأسلوب الخطوتين. واذا شوهدت دقائق كبيرة في النقطة السائلة، فان طريقة الامتصاص مثالية؛ حيث يمكن ازالة السائل الزائد بوضع قطعة من الشاش على حافة القطرة لتمتص السائل، مع أخذ الحذر لعدم المساس بالدقائق الموجودة. وبمجرد ازالة السائل، يستعمل أسلوب الخطوة الواحدة أو الخطوتين، حسبما يكون مناسباً، لانتاج مسحة من طبقة واحدة من الدقائق المركزة.



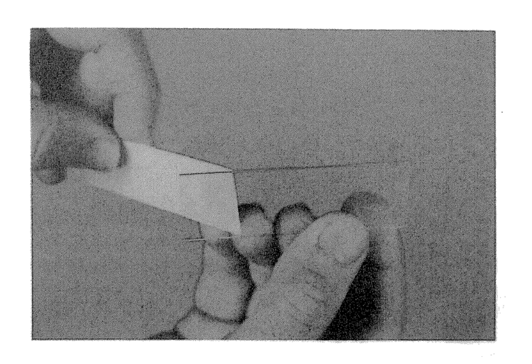
الشكل ١٠ ـ ٢

أسلوب الخطوتين، التجميع. هذا الأسلوب مفيد للسائل الذي يحتاج الى تركيز. وضعت الشريحة الشفافة لتمس الشريحة المعتمة بالقرب من الوسط، ثم حركت بعيداً عن المراقب لتجمع قطرة السائل الدموي (ينظر المراقب من أعلى).



الشكل ١٠ ـ ٣

أسلوب الخطوتين، التركيز. بعد تجميع السائل (الشكل ١٠ ـ ٢) يبدأ التركيز عندما تحرك الشريحة الشفافة باتجاه المراقب، و بذلك تترك المادة الدموية وتتركز الدقائق في مكان تماس الشريحتين (ينظر المراقب من أعلى).



الشكل ١٠ ـ ٤

أسلوب الخطوتين، الوضع المفتوح. بعد التركيز الأولي (الشكل ١٠ ـ ٣)، يدار طرف الشريحة المعتمة الذي يحوي الدقائق الى وضع رأسي و يسمح للدم بالانسياب (غير مبين). ولاتمام المسحة، تعاد الشريحة الشفافة الى طرف الشريحة المعتمة العلوي. و يتم التماس كما هو مبين باستعمال طرف الشريحة المعتمة كفصالة تدور حولها الشريحة الشفافة حتى تمس الخط الذي يحوي الدقائق (منظر جانبي).

وعندما يحتوي السائل على دقائق قليلة أو اذا كان حجم العينة كبيراً، فان أسلوب زجاج الساعة يهيىء تركيزاً ممتازاً للدقائق المتوافرة. ينشر السائل على طرف زجاج الساعة الدائري؛ فينزل السائل باتجاه مركز الزجاجة، وتبقى الدقائق على الطرف. ويمكن جمعها على غطاء زجاجي مستدير بكشطها بلطافة، ثم توضع على شريحة تقليدية، وتفرد طبقة واحدة بأسلوب الخطوة الواحدة أو الخطوتين. وتشبه هذه الطريقة تلك التي تستعمل في تركيز رشافات العظم. واذا احتوى السائل على الدم، فيمكن تجنب التجلط بتحويل السائل الى أنبوب يحتوي على مضاد للتخثر، قبل الابتداء في تركيزه بواسطة زجاجة الساعة.

وفي المختبر، يمكن تركيز أي سائل متبق معكر بالطرد المركزي؛ و بعد نزع السائل الفوقي، تعلق الكرية الناتجة ثانية، وتحضر المسحات بأسلوب الخطوة الواحدة أو الخطوتين. وأثبتت الخبرة أن أسلوب التركيز بالمرشح الدقيق، المكلف نسبياً والمضني، لا يضيف شيئاً، وهو لا يستعمل الآن بشكل روتيني. واذا كان السائل دموياً ويحتوي على أجزاء

كبيرة من النسيج (كتلك التي يمكن الحصول عليها بخزعة رشف الابرة ANB [راجع الجدول ١٠ ــ ١] بابرة قياس ١٦ أو ٢٠)، يجب معاملته بمضاد للتخثر، وارساله الى المختبر، حيث يحول الى كيس سيلو يدين لتحضيره هستو باثولوجيا. ونحن نحاول أن نتجنب أسلوب خزعة رشف الابرة ANB، لأنه مكلف و يستغرق وقتاً أطول بالمقارنة مع اسلوبي مسحة رشف الابرة الدقيقة.

واذا قام اختصاصي الأمراض الخلوية باجراء الخزعة، يمكن فحص جودة العينة والمسحة بسرعة. كما يمكن صبغ شريحة مثبتة بالكحول بمادة توليودين زرقاء ٥ر٠٪، و يوضع عليها غطاء زجاجي مباشرة، وتفحص بالمجهر. إضافة الى ذلك، يمكن صبغ بضعة شرائح نموذجية مجففة في الهواء، بصبغة رايت Wright خلال ١٥ دقيقة. وتفيد القراءة المبدئية السريعة، في الحكم على ما إذا كانت العينة كافية للتشخيص المرضي النهائي، ومن النادر أن يحتاج الطبيب المتمرس الى اجراء هذا الفحص المبدئي، لأنه يستطيع تقدير كفاية خزعة رشف الابرة الدقيقة بفحص العينة غير المصبوغة بسهولة. ومع ذلك، فان هذه الاجراءات مفيدة خصوصاً اذا كان المريض يعيش بعيداً عن المستشفى، بحيث يجد مشقة في العودة لاجراء خزعة ثانية.

و يلخص الجدول ١٠ ــ ٣ الأخطاء الفنية الكامنة في اجراء خزعة رشف الابرة

الجدول ١٠ ـ ٣
أخطاء فنية في اجراء خزعة الابرة الدقيقة

الخطأ	النتيجة
وضع المريض غير سليم و/أو عدم تحديد الكتلة جيداً	مادة لاتمثل العينة أو غير كافية
الفشل في تثبيت الكتلة	مادة لا تمثل العينة أو غير كافية
عبور الابرة خارج الكتلة	سائل دموي/ تخفيف
ضغط رشف غير كاف أو تحرك الابرة	مادة غير كافية
رشف لمدة طويلة	تخفيف/ خداع بسبب التخثر
نزع الابرة قبل فصلها عن المحقن	دخول المادة المرشوفة داخل المحقن
ضغط غير كاف على مكان الابرة بعد الخزع	تجمع دموي
عدم ملاءمة اسلوب المسح لكمية ونوع العينة المستحصلة	مادة لا تمثل العينة أو غير كافية (خطأ سلبي)؛ المادة موجودة ولكن قراءتها غير ممكنة (سميكة جداً أو دموية، مشوهة ميكانيكياً، الخ.)

الدقيقة، إضافة الى المشكلات الخاصة التي تؤدي اليها. فاذا اعتبرنا اختلاف مواقع الكتل وأنواعها، وأساليب المسحات المختلفة، إضافة الى اختلافات خصائص المادة المرتشفة التي نحصل عليها في أثناء الحزع، فان الشخص يحتاج الى اجراء حوالي ١٠٠ الى ٢٠٠ رشفة ابرة دقيقة تحت الاشراف، حتى يصبح تنفيذ جميع خطوات الحزع سهلا ومألوفاً [٥٠]. وعندما يقوم المعالج السريري باجراء الخزعة بدلا من اختصاصي الأمراض الخلوية، يجب عليه أن يستفسر عن جودتها، وأن يقوم بفحص الشرائح المصبوغة شخصياً، مستنيراً بالرأي الفني الثاقب الذي يبديه اختصاصي الأمراض الخلوية المتمرس.

مشروع لادخال رشف الابرة الدقيقة INTRODUCTION OF FNA

إن خزعة رشف الابرة الدقيقة لا تجرى في الكثير من المشافي بسبب عدم توافر الأشخاص ذوي التدريب والخبرة الضروريتين. و بالرغم من وجود برامج اقامة تقدم تدريباً في رشف الابرة الدقيقة، يبدو أن عدة سنوات ستمضي قبل أن تؤثر هذه البرامج بشكل مباشر على معظم المشافي. كما أن الخبرة لدى أولئك الذين أنهوا تدريبهم حديثاً لن تكون كافية للاستفادة من رشف الابرة الدقيقة على أكمل وجه.

وتنحصر المشكلة في تقديم مشروع يستطيع بواسطته المتدربون حديثاً على رشف الابرة الدقيقة، اكتساب الخبرة الضرورية من أجل تقديم التشخيصات الموثوقة. ومن الواجب، خلال هذه الفترة المبكرة من اكتساب الخبرة، أن يصمم المشروع لحماية المريض من التشخيصات الخاطئة سلباً أو ايجاباً. و يكون التشخيص خاطئاً سلبياً عندما يشخص المرض الخبيث حميداً عند قراءة رشف الابرة الدقيقة، و يكون خاطئاً ايجابياً عندما يشخص المرض الحميد خبيثاً. وتشمل أسباب التشخيصات الخاطئة سلبياً، والمعددة فيما بعد، أخطاء مرتبطة بعملية الرشف نفسها أو بالورم أو ناتجة عن تعدد البؤرات الورمية داخل الدرقية نفسها.

أولا: أخطاء في اجراء الحزعة أو فشلها بسبب:

أ) حجم العينة غير كاف لتفسير الكتلة الورمية:

١. وضع المريض / تثبيت الكتلة؛

٢. ضغط الرشف غير كاف / حركة الابرة.

ب) الافتقار الى جودة العينة :
١ . مخففة في السائل ؛
٢ . مداخلات خادعة artifact نتيجة التخثر ؛
٣ . رشف المادة في المحقن وعدم استعادتها منه جيداً ؛
٤ . أخطاء في تحضير الشريحة .

ثانياً : أخطاء في القراءة أو فشل في التمييز :
أ) قلة أو عدم كفاية المادة التشخيصية في الشريحة ؛
ب) الاختلاف بين معايير التشخيص برشف الابرة الدقيقة ومعايير التشخيص النسيجي المرضي والخلوي التقليديين ؛
ج) الظواهر الماكرة التي توحي بخباثة الكتلة ولا تكون كافية لتشخيصها ؛

ثالثاً : أخطاء مرتبطة بالورم أو الأورام التي يصعب تشخيصها برشف الابرة الدقيقة ، وهي تشمل :
أ) أوراماً متكيسة ينتج عنها سائل «حميد» فقط يفتقر الى الأشكال الخلوية ؛
ب) ليمفومات معينة (جيدة التمايز أو مختلطة) ؛
ج) نخراً نزفياً في أورام الدرقية اللامتمايزة مما يؤدي الى تخفيف الخلايا الخبيثة .

وتعكس التشخيصات الخاطئة إيجابياً دائماً قلة خبرة اختصاصي الأمراض الخلوية في المدى الواسع للتغيرات الخلوية ، والتركيب الهندسي والتنسجي للغدة الدرقية والتغيرات الانفعالية فيها . ويثير احتمال التشخيصين الايجابي والسلبي استفسارات مهنية وقانونية خطيرة . وفي المقابل فان رشف الابرة الدقيقة ، في الغدة الدرقية والأماكن الأخرى أيضاً ، يكون عند التمكن منه أداة سريرية قيمة ، لها درجة عالية من الدقة ، ومخاطرها معدومة بالنسبة للمريض تقريباً . كما ستجنب كثيرين من المرضى الجراحة ، وتعجل بعلاج الآخرين [٢٢] .

ويجب على أي مشروع لادخال رشف الابرة الدقيقة توفير السلامة الضرورية في أثناء اكتساب الخبرة من الطبيب .

إن البرنامج ذا المراحل الثلاث الذي نتبعه في أثناء تطبيق مشروع رشف الابرة الدقيقة (الجدول ١٠ ــ ٤)، يوفر الخبرة في اجراء خزعة رشف الابرة الدقيقة، وقراءة الشرائح، والاستعانة بالتشخيصات في معالجة المريض سريرياً، في الوقت الذي يوقى فيه المريض مغبّة كلا التشخيصين الخاطئين السلبي أو الايجابي[1].

الجدول ١٠ ـ ٤

تقديم مشروع رشف الابرة الدقيقة بمراحل

مرحلة	مصدر العينة	الأهداف	خطر للمريض	ضبط الخطر
١	عينة جراحية	أ ــ تعلم حركات الخزع الأساسية ب ــ تعلم أساليب المسحة الأساسية ج ــ انشاء مكتبة لحالات حميدة وورمية تتطابق مع النسيج المرضي	لا يوجد	لا يوجد
٢	كتل تخزع قبل الجراحة	أ ــ خبرة حقيقية في الخزع والمسح ب ــ مقارنة نسيجية مرضية اضافية	تجمع دموي أحياناً	ضغط كافٍ بعد الخزع
٣	كتل تخزع للتقييم السريري	تشخيص مورفولوجي يعتمد عليه	تجمع دموي أحياناً تشخيص خاطىء سلبي تشخيص خاطىء ايجابي	ضغط كاف بعد الخزع دراسة المسحات من مجموعة مرجعية متمرسة خزعة جراحية ومقطع مجمد أو دائم قبل المعالجة النهائية اذا كان تشخيص رشف الابرة مشكوكاً بامره

وفي أثناء المرحلة الأولى، توفر كل عينات الخزع الجراحية، وعينات الاستئصال الدرقي المرسلة الى المختبر الباثولوجي، للتدرب على مبادىء أسلوب رشف الابرة الدقيقة. إن الكتلة الخاملة والمستأصلة بكاملها مصدر ممتاز للتدرب على هذا الأسلوب. اضافة الى ذلك، يمكن تحضير الشرائح من هذه العينات غير الحية، حيث تنعدم خطورة التخثر وما يحدثه من تشويه هندسي. كما يمكن اعادة الرشف وتحضير الشريحة من الكتلة نفسها بقدر ما نرغب. ويحتفظ بأحسن الشرائح للقراءة، و يقارن تشخيصها بالتشخيص الباثولوجي النهائي. وتوضع هذه الشرائح مع شريحة باثولوجية نموذجية في رزمة، وتستعمل مرجعاً في المستقبل كجزء من مكتبة رشف الابرة الدقيقة. ومن الواضح أن هذه المرحلة لا تشكل أية

مخاطر بالنسبة الى المريض. وتتوافر خلال هذه المرحلة والمرحلة التالية، الفرصة لدى المجموعة المشخصة لدراسة ومناقشة الأبحاث المناسبة عن أساليب رشف الابرة الدقيقة وقراءتها.

وبعد أن يتم التمكن من مبادىء خزعة رشف الابرة الدقيقة وأساليب تحضير الشريحة، تبدأ المرحلة الثانية. وفي بداية هذه المرحلة يجرى رشف الكتل الدرقية بعد تخدير المرضى الذين سيتعرضون لخزعة جراحية؛ وبعد ذلك يجرى رشف الابرة الدقيقة قبل العملية بيوم أو أكثر، على المرضى الذين يحتاجون الى المعالجة الجراحية فقط. والهدف من هذه المرحلة هو اكتساب الخبرة في جوانب خزعة رشف الابرة الدقيقة التي لا تتوافر في العينة الجراحية. وتشمل هذه الجوانب الجديدة تعيين وتثبيت الكتلة من خلال الجلد والأنسجة الرخوة، وضرورة اجراء الخزعة بسرعة للمريض القلق، واختيار أسلوب فرد العينة المناسب لكمية ونوع العينة التي نحصل عليها، واجراء الرشف وتحضير الشريحة مدركين أن اعادتهما لا تتم ببساطة كما كان الحال في المرحلة الأولى. وبسرعة تبدد كل هذه العوامل التي نجابهها في المرحلة الثانية، الثقة المفرطة التي تم اكتسابها في المرحلة الأولى في ظروف يمكن السيطرة عليها. وتوفر الشرائح المحضرة خلال هذه الفترة أيضاً مادة اضافية للمقارنة النسيجية المرضية، لأن كل المرضى سيعالجون جراحياً. وترتبط الخطورة التي يتعرض لها المريض بأسلوب رشف الابرة الدقيقة نفسه، وتشمل تكون تجمع دموي صغير، يمكن تفاديه بالضغط المناسب بعد الخزعة. وبما أن جميع المرضى سيعالجون جراحياً، فان تشخيصات رشف الابرة الدقيقة الخاطئة سلباً أو ايجاباً، لا تشكل خطورة. وفي نهاية المرحلة الثانية يجب أن يتم المتدربون فهم الدراسات ذات الصلة الوثيقة برشف الابرة الدقيقة بشكل جيد.

وتشمل المرحلة الثالثة التطبيق السريري الحقيقي لرشف الابرة الدقيقة في ظروف منضبطة. والهدف من هذه المرحلة هو وضع تشخيص مورفولوجي موثوق بدون تدخل جراحي، والاستعانة بهذا التشخيص في معالجة المريض سريرياً. وفي هذا الوقت، للمرة الأولى، يبرز خطر وضع التشخيصين الخاطئين السلبي والايجابي؛ ولكن خطورة هذين التشخيصين غير المبررة قليلة، اذا توافرت للمتدرب الخبرة في اجراء ٥٠ الى ١٠٠ حالة خزع في المرحلتين الأولى والثانية، وتوافر له أيضاً الفهم الكافي لما كتب عن الموضوع. وليس من المتوقع أن يستعمل هذا المشروع أو أي مشروع آخر بشكل روتيني، ليحل محل الاستعانة

بالرأي السليم، الا أنه يؤمل أن يساعد هذا المشروع كل المشتركين فيه الى التعرف على الحالات الصعبة بصورة صحيحة. و بالرغم من أن اختصاصيي الأمراض يرسلون في العادة، الشرائح الهستو باثولوجية الصعبة الى مراكز مرجعية متمرسة، يندر اتباع هذه الممارسة بالنسبة للعينة المرضية الخلوية. ومع ذلك فان المراكز المتمرسة في رشف الابرة الدقيقة متوافرة ويجب الرجوع اليها كلما كان هناك شك في التشخيص. فتعليقات الخبراء على نوعية الشريحة غالباً ما تكون قيمة كتعليقاتهم على التشخيص. وأحسن طريقة لتقليل الخطورة بالنسبة للمريض، هي أن يبحث الطبيب المعالج مع اختصاصي الأمراض الخلوية كل حالة، للاجابة عن السؤال التالي: هل تفسر الشرائح الكتلة السريرية ؟ وهل يمكن قراءتها بثقة ؟ فاذا كان الجواب عن السؤالين بشكل معقول وموثوق وخبير هو نعم، تم بذلك الوصول الى أفضل تشخيص سريري مورفولوجي ممكن. واذا كان الجواب عن أحد السؤالين سلبياً، يجب التفكير في اجراء خطوات أخرى، تشمل عادة اعادة الخزعة، أو الجراحة، أو المراقبة السريرية الدقيقة مع اعادة تقييم الحالة في المستقبل.

وتحتاج خطة المراحل الثلاث في تطبيق رشف الابرة الدقيقة بالنسبة للكتل الدرقية الى بعض التعديلات لتناسب الظروف الفردية؛ اذ لا يوجد ما يبرر فصل المراحل الثلاث بحدة اذا أخذنا بعين الاعتبار عدد العقيدات الدرقية الكبير ونسبة سرطان الدرقية المنخفضة نسبياً والدرجة المنخفضة نسبياً لسرطانات الدرقية وخطورة الجراحة وكلفتها. ومع أن هذه المراحل كانت متعاقبة كما وصفت سابقاً، فقد ابتدأنا بالفعل تطبيق المراحل الثلاث في الوقت نفسه تقريباً [٣٩]. فابتدأنا برشف عقيدات من أكبر عدد ممكن من عينات الاستئصال الدرقي، وأسسنا بسرعة مكتبة قيمة للأمراض الخلوية لحالات الدرقية. و بعد أن بدأنا في تنفيذ المرحلة الثانية بوقت قصير، بدأت الرشافات ترد الينا قبل أن نعلن عن استعدادنا لتلقيها، حتى نشخصها حسبما تقتضيه المرحلة الثالثة. و بدل أن نرفض قراءة هذه الشرائح اعتباطاً، قمنا بقراءة الشكل الخلوي بحذر شديد. وناقش اختصاصي الأمراض الخلوية والمعالج السريري كل حالة بمراجعة التاريخ المرضي السريري والعلامات الجسدية والعلامات المورفولوجية والعوائق الفنية والتفسيرية للشرائح والاحتمالات السريرية المختلفة قبل الوصول الى التشخيص السريري المورفولوجي. ويجب التأكيد بوضوح على أن مثل هذا الاختصار للوقت محفوف بالمخاطر مهما حسنت النوايا، اذا لم ترافقه خبرة مسبقة واسعة في

المادة، في أثناء المرحلة الأولى. والأسس الموثوقة لرشف الابرة الدقيقة هي الصبر والوقت والخبرة.

وفي البداية كان للمعلومات الواردة من رشف الابرة الدقيقة دور ضئيل في معالجة المرضى سريرياً. وبانتهاء السنة الأولى، قمنا باجراء ما يزيد على ١٠٠ خزعة رشف ابرة دقيقة للعقيدات الدرقية، وقد تم نشر نتائجها في مكان آخر[٣٩]. وبعد ١٨ شهراً بدأ رشف الابرة في الظهور كأداة تشخيصية كبرى في تقييم العقيدة الدرقية المجسوسة[٣٩].

إن مفاتيح تطبيق رشف الابرة الدقيقة الناجح هي: الاهتمام والمثابرة والمراقبة. كما يجب أن يكون كل من المعالج السريري واختصاصي الأمراض الخلوية مستعدين لبذل الوقت والجهد الضروريين الذين تحتاجهما المهارتان الفنية والتفسيرية. ويجب أن يتشاورا معاً للتأكد من أن استفسارات واهتمامات كل منهما مفهومة. وأخيراً يجب متابعة المرضى الذين تشخص عقيداتهم حميدة، سريرياً لمدة طويلة من الزمن. وفي حين أننا دائماً نشعر بالرضا عندما نعلم أن تشخيصنا برشف الابرة الدقيقة مصيب، فان الانجازات التعليمية الكبرى تأتي من الأخطاء. واذا لم يبذل أي جهد في اكتشافها فانها ستتكرر في الغالب.

السلامة والمضاعفات SAFTEY AND COMPLICATIONS

عند القيام بأي اجراء تشخيصي، يجب أخذ نسبتي المراضة والوفاة morbidity and mortality rates في الاعتبار، كما يجب سبر المضاعفات المحتملة مقابل الفوائد التشخيصية الكامنة. وسجل رشف الابرة الدقيقة نظيف ومأمون للغاية بالنسبة الى فحص تشخيصي مورفولوجي لأنه مقرون بغزو نسيجي بسيط. والسبب الأكبر لهذه السلامة هو دقة حجم الابرة، فمساحة مقطع ابرة قياس ٢٢ وابرة قياس ١٢ هو ٤ر٠ مم^{٢} و٣ر٥ مم^{٢} على التوالي. وهكذا فان مساحة الابرة قياس ١٢ هي ٣٨ ضعفاً من مساحة مقطع الابرة قياس ٢٢، ولذلك ترتبط الابرة الأولى بنسبة أكبر من الأذى.

ولقد أظهرت التجارب امكانية زرع الخلايا موضعياً في مسار رشف الابرة، مما يؤدي الى انتشار المرض عن طريق الأوعية الليمفاوية والوريدية[١٥]. وعلى النقيض لم يثبت أن هذه الاعتبارات التجريبية لها أي أهمية عملية سريرية. فمنذ عام ١٩٥٢، تم تسجيل أقل من ٢٠ حالة زرع بالابرة بعد رشف الأورام الخبيثة من العديد من الأعضاء،

ولكن حالة واحدة فقط نتجت عن ابرة دقيقة ؛ وفي الحقيقة كانت معظم الابر قياس ١٢ [٣٧] . وبما أنه تم اجراء مئات الألوف من خزعات الابرة خلال هذه الفترة، فان خطورة الزرع في مسار الابرة، حتى بالنسبة الى خزعة الابرة القاطعة CNB ضئيلة جداً، بل تكاد تكون معدومة بالنسبة الى رشف الإبرة الدقيقة. وتخدم الدراسات السريرية على خزعات الابرة من الأورام المشهورة بقدرتها على الانزراع الموضعي في تأكيد هذه الملاحظة. فعند دراسة ١٤٧ مريضاً بغدوم متعدد الأشكال **pleomorphic adenoma** أجريت له خزعة ابرة، لم يتم الكشف عن أية رجعة **recurrence** خلال ١٠ سنوات من المتابعة [١٥] . وفي دراسة عن متابعة ٦٥٦ مريضاً تعرضوا لخزعة رشف ابرة دقيقة من سرطان نقيلي في العقد الليمفاوية العنقية، لم توجد أية رجعة أو نمو للورم الموضعي يمكن أن يعزى الى الخزعة [١٤] . واعتماداً على خبرتنا وخبرة الآخرين، نشعر أن رشف الابرة الدقيقة مأمون، وأن الاحتجاج بخطورة انتشار الورم لا يخدم الا في تحويل الأنظار عن فوائد هذا الفحص.

ومما يجب أخذه بعين الاعتبار، هو ما إذا كان باستطاعة خزعة رشف الابرة الدقيقة أن تؤثر على عمر المريض سلبياً، بدفع خلايا الأورام الى القنوات الليمفاوية والوريدية. وقد أظهرت الدراسات أن خزعة رشف الابرة الدقيقة لم تؤد الى زيادة نسبة الوفاة بين مرضى سرطان الكلية [٤] والثدي. فقد تمت المقارنة بين ٣٧٠ مريضة بسرطان الثدي الذي تم تشخيصه برشف الابرة الدقيقة و ٣٧٠ مريضة بسرطان الثدي الذي تم تشخيصه بوسائل أخرى ويماثلن المجموعة الأولى بالنسبة الى خمسة معايير سريرية و باثولوجية ؛ فكانت كلتا المجموعتين متماثلتين في نسبتي البقاء على مدى ١٥ عاماً [٣] . ولم يوجد أي اختلاف مهم في نسبة البقاء بعد ٥ سنوات، عند مجموعتين من مرضى سرطان الخلية الكلوية (٧٧ تعرضوا لخزعة رشف ابرة تشخيصية و ٧٣ أجري لهم استئصال كلوي ولم يتعرضوا للخزع) [٥١] . وحسبما نعلم لم يثبت أبداً أن لرشف الابرة الدقيقة أية تأثيرات ضارة على المدى الطويل.

إن المراضة **morbidity** والوفاة **mortality** بسبب ادخال إبرة دقيقة في مختلف الأعضاء نادرة جداً. فعند حيوانات التجارب ومرضى البشر الذين أُجريت لهم عملية فتح البطن بعد رشف إبرة دقيقة، كان من الصعب جداً اكتشاف موضع الثقب في العضو المخزوع. وقد تم اكتشاف تجمع دموي بسيط في الأمعاء في حالات نادرة فقط. وأظهرت الدراسات السريرية الواسعة على المرضى الذين أجري لهم رشف ابرة دقيقة على الكبد

والبروستاتا والرئة والدرقية والبنكرياس، نسبتي مراضة ووفاة منخفضتين جداً عندهم جميعاً [٥٦، ٥٨]. ووجد لينكويست Lindquist [٣٥] نزفاً شديداً في البطن في حالة واحدة فقط من بين ٢٥٠٠ مريض تعرضوا لرشف الكبد. الا أنه نتج عن رشافات الأعضاء الأخرى بابر أكبر قياساً، عدد أكبر من المضاعفات الخطيرة وربما الوفاة. فقد نشرت مقالة عن وفيات مرتبطة برشف الابرة الدقيقة من البروستاتا نتيجة الانتان الشديد[٥٧]. ولكن هذه النسبة أقل مما نشر عن الخزعة اللبية core biopsy في البروستاتا[٥٥]. وقد عزيت وفاة واحدة الى رشف الابرة الدقيقة في البنكرياس[١٦].

إن نسبتي المراضة والوفاة لرشف الابرة الدقيقة في آفات الرئة أعلى منهما في أي مكان آخر من الجسم. ومع أن استرواح الصدر ونزف الصدر pneumothorax and hemothorax ليسا خطيرين سريرياً، فان حدوثهما ليس قليلا. فقد حدث استرواح الصدر عند ١٥٪ الى ٣٩٪ من المرضى الذين تعرضوا لرشف الابرة الدقيقة في الرئة، وحدث نزف الصدر عند ٢٪ الى ٨٪ منهم. وفي معظم الحالات، نواجه نسبة أقل من ٢٥٪ من استرواح الصدر ولا تستلزم وضع انبوب في الصدر[٥]. وفي نشرة من مايو كلينيك Mayo clinic، ذكر بيركويست Berquist وزملاؤه[٤] حالتي وفاة بين ٤٣٠ مريضاً، بعد رشف الابرة الدقيقة في الرئة. وكانت نسبتا المراضة والوفاة في دراستهم أعلى من الدراسات الأخرى، وربما عكس ذلك حالة الوهن الشديد للمرضى قيد الدراسة.

ولم يكن رشف الابرة الدقيقة في الدرقية مرتبطاً بأية نتائج خطيرة. وكان النزف تحت الجلد هو الاختلاط الوحيد في دراسة ١٠٢٣ حالة[٥٦]. الا أن التقارير تشير الى أن الخزعة اللبية تسبب شللا في عصب الحنجرة لدى ٢ر٠٪ من المرضى[٥٢]).

المعايير التشخيصية الأساسية BASIC DIAGNOSTIC CRITERIA

من أجل استعمال رشف الابرة الدقيقة بنجاح في التشخيصات غير الجراحية للعقيدة الدرقية، يجب أن يألف المشخص التعبيرات المستعملة في رشف الابرة الدقيقة، واختلافها عن التعبيرات التقليدية المستعملة من اختصاصي الأمراض النسيجية. ففي

المرض النسيجي، يمكن تمييز الحالات الحميدة المختلفة، مثل العقيدة المتنسجة hyperplastic، والعقيدة الغدومية adenomatous، والغدوم الجريبي الكبري الحميد benign macrofollicular adenoma، بعضها من بعض. وبالرغم من أن رشف الابرة الدقيقة لا يسمح باستعمال هذا التصنيف الفرعي للآفات الحميدة، فلا يعول على هذا التصنيف من وجهة نظر سريرية؛ إذ يجب أن يكون اهتمام الطبيب من ناحية عملية، في كون العقيدة حميدة (بغض النظر عن نوعها)، بحيث لا تحتاج الى معالجة اجتثاثية، أو أنها بحاجة الى نوع من التدخل مثل الجراحة. لقد استعملنا التعبير الواسع المناسب «عقيدة درقية حميدة» للاشارة الى أمراض حميدة مختلفة في الدرقية. أما العقيدات الدرقية الباقية، وكلها بحاجة الى بعض أشكال التدخل العلاجي، فتقسم الى صنفين كبيرين: أورام جريبية neoplasms follicular وخباثات غير جريبية nonfollicular malignancies.

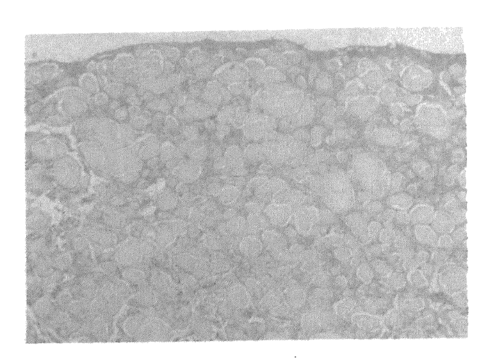
وسنبحث في الصفحات التالية الظواهر العامة للعقيدات الدرقية الحميدة والأورام الجريبية والخباثات غير الجريبية في الغدة الدرقية، من وجهة نظر المعالج السريري الذي يستعمل رشف الابرة الدقيقة في تقييم العقيدة الدرقية. وسنذكر العلامات المرضية الخلوية ذات الصلة الوثيقة بكل تشخيص، من أجل توضيح التشخيص الخلوي لرشافات الابرة الدقيقة. وقد اختيرت هذه المعايير والملاحظات المورفولوجية لتساعد المعالج السريري في التحول من الأنماط المرضية النسيجية الى الأنماط المرضية الخلوية التي تختلف بعض الشيء. ولن نبحث الاختلافات المرضية الخلوية الأكثر مكراً؛ بالرغم من أنها ضرورية للتشخيص الدقيق. إنها مذكورة في مراجع أخرى، وأهميتها محدودة بالنسبة إلى الممارس السريري *.

الدرقية العادية Normal thyroid

ينتج عن رشف الابرة من الغدة الدرقية العادية (الشكل ١٠ ــ ٥) كمية قليلة من المادة الغروانية colloid وعدد قليل من الخلايا الظهارية epithelial (الشكل ١٠ ــ ٦). ويمكن العثور على نوى مجردة متناثرة، أو نوى تحتوي على كمية قليلة من السيتوبلازم بحدود غير واضحة. والنواة مستديرة عادة وقطرها يساوي قطر نواة الليمفاوية lymphocyte مرة أو مرة ونصف. ولها نمط كروماتيني دقيق، بالمقارنة مع كروماتين نواة الليمفاوية الممتلىء. ويصطبغ السيتوبلازم ذو المنسوج الرقيق والشفاف بدرجة قليلة، وهو قليل ومحدد على نحو هزيل[٥٦].

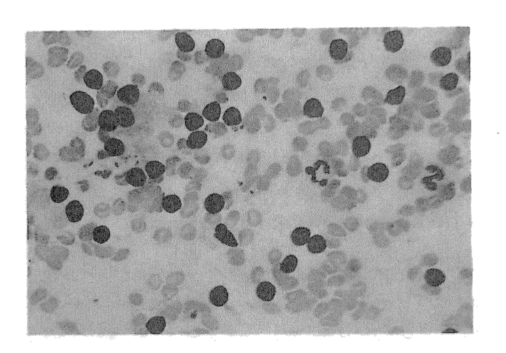
---

* انظر المراجع ٢٠، ٢٢، ٢٦، ٣٠، ٣٣، ٣٩، و٥٦.



الشكل ١٠ ـ ٥

الدرقية العادية. لاحظ حجم وتوزيع الجريبات المنتظم تقريباً. النسيج الظهاري الجريبي غير واضح بهذا التكبير. الارتشاحات الالتهابية غير موجودة. (مقطع H and E).



الشكل ١٠ ـ ٦

رشافة الابرة الدقيقة، الدرقية العادية. لا يمكن عادة رشف خلايا جريبية أو مادة غروانية colloid بكميات كبيرة من الدرقية العادية. كل ما يمكن ايجاده هو بضع من نوى الخلايا الجريبية كما هو مبين هنا. وتبلغ هذه النوى ١ر٥ مرة من حجم الكريات الحمراء المجاورة. (صبغة رايت Wright).

وعندما يبدي رشف الابرة الدقيقة نمطاً درقياً عادياً، يعتمد التشخيص السريري المورفولوجي على الاعتبارات السريرية. فاذا كان هناك عقيدة منفردة في الدرقية، فان النمط لا يساعد على التشخيص، لأن الخلايا القليلة في هذا النمط ليست خاصة بالكتلة الدرقية المنفردة، مما يشير الى عدم كفاية الخزعة. ومن ناحية أخرى، اذا قام شخص بأخذ خزعة من غدة درقية عادية في ظاهرها، ربما ليستبعد التهاب الدرقية المزمن المبكر، فان هذا النمط يشخص غدة درقية حميدة.

العقيدات الدرقية الحميدة Benign thyroid nodules

يشمل التعبير التشخيصي «عقيدة درقية حميدة» مجموعة واسعة من العقيدات الدرقية الحميدة المجسوسة والمختلفة سريرياً ونسيجياً وخلوياً. و يشاهد في الشرائح من هذه العقيدات عنصر الى أربعة عناصر أساسية. وهي: المادة الغروانية والخلايا الكبرية مصبوغة أو غير مصبوغة والخلايا الجريبية والخلايا الالتهابية. وتمثل على التوالي العقيدات الدرقية الحميدة الغروانية، والمتنكسة، والخلوية، والالتهابية الدرقية، وهي الأصناف الفرعية الكبرى من عدد من الأنواع النسيجية المرضية الحميدة للعقيدة الدرقية (الجدول ١٠ ــ ٥). والنمط الأساسي المتبقي هو الكيس الصرف وهو كتلة تنتج السائل و يؤدي تفريغه الى اختفاء الكتلة [٢٠،٥٦]. وكما هو الحال في جميع أنحاء الجسم، يجب اعادة الخزعة من أية كتلة متبقية من النوع المختلط المتكيس والمصمت، حتى يتم استبعاد خباثة تحتوي على مناطق خلوية حميدة، متنكسة ومتكيسة. وترتبط الأصناف الفرعية للعقيدات الدرقية الحميدة بتشخيصات تفريقية خاصة (الجدول ١٠ ــ ٥).

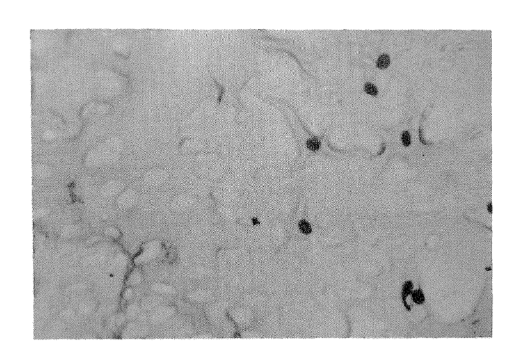
العقيدة الدرقية الحميدة ــ الصنف الغرواني
BENIGN THYROID NODULE-COLLOID TYPE

يمكن عادة معرفة الصنف الغرواني للعقيدة الدرقية الحميدة في أثناء تحضير الشريحة من الرشافة؛ إذ تكون المادة الغروانية المرشوفة عموماً، سائلا صافياً ولزجاً، لونه أصفر أو برتقالي فاتح، ومظهره مثل الزيت أو العسل. وعند انطباق الشريحتين الزجاجيتين في بداية تحضير المسحة، تنتشر المادة الغروانية ببطء شديد بينهما. وحتى بعد التجفيف الكامل، تستمر المادة الغروانية على الشريحة في اللمعان. وتصطبغ هذه المادة باللون الأخضر الرمادي القاتم بطريقة بابانيقولا (الشكل ١٠ ــ ٧)، و باللون الأ زرق القاتم بطريقة رايت

الجدول ١٠ ـ ٥

العقيدة الدرقية الحميدة

نوع فرعي	مشاهدات باثولوجية شائعة	تشخيص تفريقي رئيسي من الخباثة
غرواني	دراق متعدد العقيدات مع برك غروانية كبيرة غدوم غرواني	لا يوجد
متنكس	دراق متعدد العقيدات مع مناطق متنكسة ومتكيسة	سرطان حليمي متكيس
	غدوم جريبي كبري وتنكس كيسي	سرطان كشمي أو نقيلي مع نخر متكيس
خلوي	دراق متعدد العقيدات مع تنسج جريبي في بعض المناطق	غدوم جريبي صغري
	غدوم جريبي كبري حميد	سرطان جريبي جيد التمايز نمط جريبي لسرطان حليمي
التهاب درقي	التهاب هاشيموتو (ليمفاوي عقدي)	سرطان حليمي مع ارتشاح ليمفاوي كبير
مزمن	التهاب ليمفاوي درقي مزمن التهاب درقي مزمن متكون كعقيدة درقية منفردة	ليمفوما
متكيس	دراق متعدد العقيدات مع تنكس كيسي	
	كيس قناة درقية لسانية	سرطان حليمي متكيس
	كيس حميد خلقي جانبي (كيس خيشومي)	

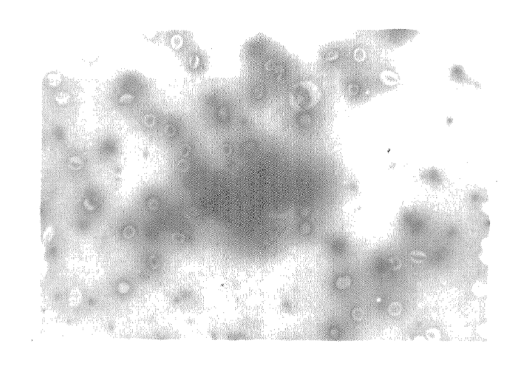


الشكل ١٠ ـ ٧

عقيدة درقية حميدة، نوع غرواني. ينتشر لون المادة الغروانية في أرضية الشريحة، ومنظرها متموج في أماكن انفصالها عن الشريحة، فتبدو كورقة بلاستيكية مجعدة. كما تلاحظ ندرة من النوى فوق المادة الغروانية. (صبغة بابا نيقولا Papanicolaou).

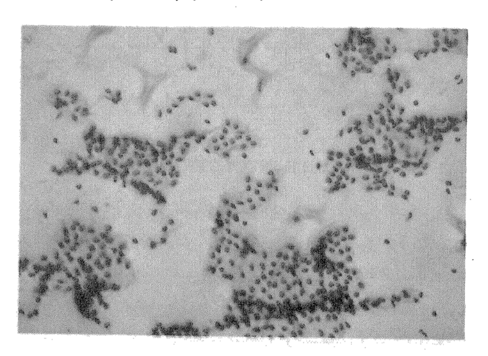
(الشكل ١٠ ــ ٨). وغالباً تبدو المادة الغروانية كغلاف بلاستيكي مجعد بسبب تقلصها على الشريحة؛ وتتميز الشرائح المصبوغة بصبغة رايت بمجموعات من فقاعات الهواء المحشورة في مناطق المادة الغروانية الزرقاء القاتمة [٤٢، ٥٦] . ومن الممكن أحياناً وجود مجموعات متراصة من الخلايا الرتيبة والرقيقة، التي لها نوى منتظمة في وضعها (الشكل ١٠ ــ ٩).

وليس غريباً أن تكون الرشافات الغنية بالمادة الغروانية متفقة من الناحية المرضية النسيجية، مع الآفات المحتوية على تجمعات كبيرة من المادة نفسها (الشكل ١٠ ــ ١٠)، وبالذات إما مع درقية متعددة العقيدات فيها مادة غروانية وفيرة من جريبات كبرية، أو مع شكلها المورفولوجي أحادي العقيدة (غدوم غرواني colloid adenoma). وفيما يزيد على ١٠٠٠ رشفة ابرة دقيقة حتى هذا اليوم، لم يثبت أن كان النمط الغرواني الصافي غير الخلوي، الشائع نسبياً، عقيدة خبيثة على الاطلاق [٣٩] .



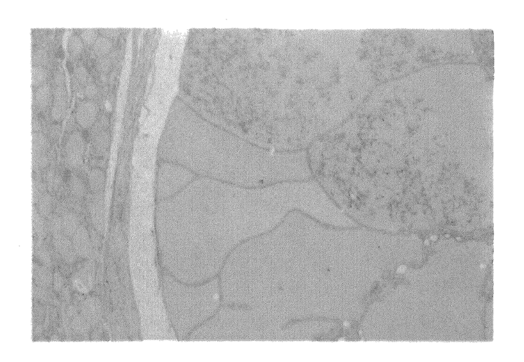
الشكل ١٠ ـ ٨

عـقيدة درقية حميدة، نوع غرواني. للمادة الغروانية لون أزرق منتشر بصبغة رايت، و يمكن ان تكون مـتركـزة بـعض الشيء (وسط الشكل)، أو مائية (باتجاه الحواف). وكثيراً ما تبرز بوضوح وفي تركيز مرتفع في المادة الغروانية، كريات حمراء تأخذ الصبغة الزرقاء (خلايا زرقاء). (صبغة رايت).



الشكل ١٠ ـ ٩

عـقـيـدة درقـيـة حـمـيـدة، مناطق غروانية وخلو ية. المادة الغروانية منتشرة في أرضية الشريحة. تتميز صـفـائح الـخـلايـا الـجـريـبـيـة الحميدة النموذجية بالحجم النووي الموحد وترتيبها المنظم في صفوف وأعمدة. (صبغة بابا نيقولا).



الشكل ١٠ ـ ١٠

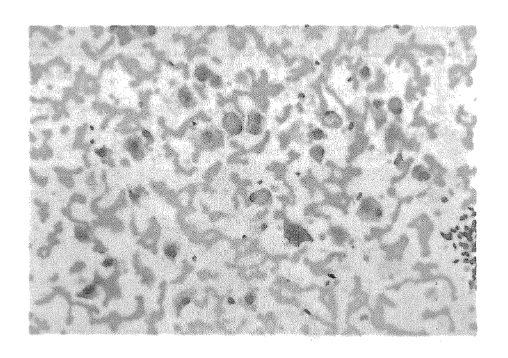
عقيدة درقية حميدة، غدوم غرواني. نسيج درقي عادي مضغوط في اطار ضيق إلى اليسار. أما معظم العقيدة فمكون من تركيب جريبي كبري واسع يؤدي إلى تكوين مادة غروانية كبيرة (الشكل ١٠ـ٧) و(الشكل ١٠ـ٨). وبالرغم من أنّ الخلايا الجريبية ترى في المقاطع النسيجية المأخوذة من العينات الجراحية بشكل نموذجي، فانها ترى في شريحات رشف الابرة الدقيقة على شكل صفائح منبسطة (الشكل ١٠ـ٩) و(الشكل ١٠ـ٢٣) و(الشكل ١٠ـ٢٤). (مقطع H and E).

العقيدة الدرقية الحميدة ــ الصنف المتنكس

BENIGN THYROID NODULE-INVOLUTIONAL TYPE

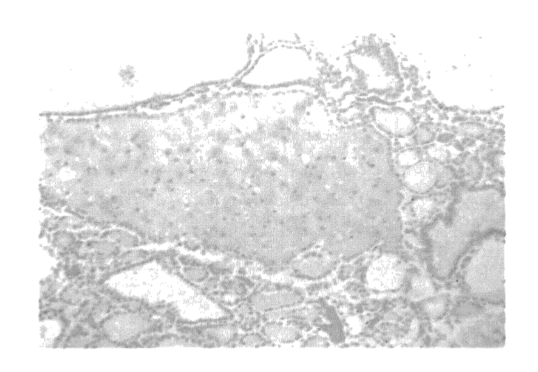
تحتوي الرشافات من العقيدة الدرقية الحميدة ذات النوع المتنكس على كمية قليلة من السائل المختلف القوام واللون والعتامة، ولكنه مائي بصورة نموذجية ونزفي قليلا ولونه أخضر قاتم ومعكر. والعنصر الخلوي المجهري الأساسي هو الخلية البلعمية **macrophage**، التي توجد فرادياً أو بتجمعات لها خلفية غروانية مختلفة (الشكلان ١٠ ــ ١١ و ١٠ ــ ١٢). وتحتوي الخلايا على نوى منفردة مستديرة أو مستطيلة، وكمية متوسطة أو كبيرة من السيتوبلازم المليء بالفجوات الدقيقة في أغلب الأحيان، وحدودها واضحة تماماً (الشكل ١٠ ــ ١٣). و يوجد في سيتوبلازم بعض هذه الخلايا حبيبات متجانسة وصغيرة لونها أزرق فاتح وتصطبغ مثل الدهن، إضافة الى حبيبات الهيموسدرين الخضراء الفاتحة ذات الأحجام

المختلفة (الشكلان ١٠ ــ ١٤ و ١٠ ــ ١٥). ومن الممكن أن يحتوي النسيج الظهاري الجريبي على هذه الصبغات أيضاً (الشكلان ١٠ ــ ١٥ و ١٠ ــ ١٦). وتوجد في بعض الأحيان خلايا عملاقة مخلوية syncytial giant cells تحتوي على نويات صغيرة متعددة (الشكل ١٠ ــ ١٧). وهذه الخلايا البلعمية مجهولة الأصل، وقد تأتي الى السائل الجريبي من نقي العظم أو سدى الدرقية thyroid stroma أو تتحول من الخلايا الجريبية. وغالباً ما تكون هذه الخلايا مرتبطة مع خلايا سدوية أو مغزلية أو ظهارانية epithelioid، لتشكل حبيبومات صغيرة ليست خاصة، وهذا ما يدعى الحبيبوم المجسوس palpation granuloma (الشكل ١٠ ــ ١٨) [٢٠،٥٦].



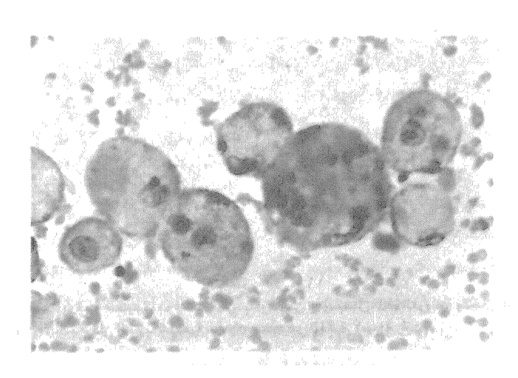
الشكل ١٠ ـ ١١

عقيدة درقية حميدة، نوع منتكس. بالرغم من وجود بعض المادة الغروانية والخلايا الجريبية الضامرة في الأرضية، فان الخلايا البلعمية macrophages هي الغالبة. (صبغة رايت).



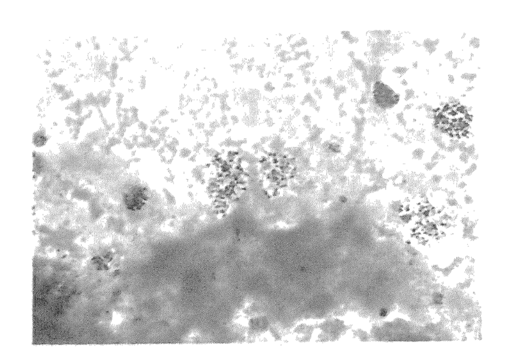
الشكل ١٠ ـ ١٢

عـقيـدة درقـيـة حـمـيـدة، نـوع مـنـتكس. المادة الغروانية والخلايا البلعمية مبينة في جريبة متوسعة. (مقطع H and E).



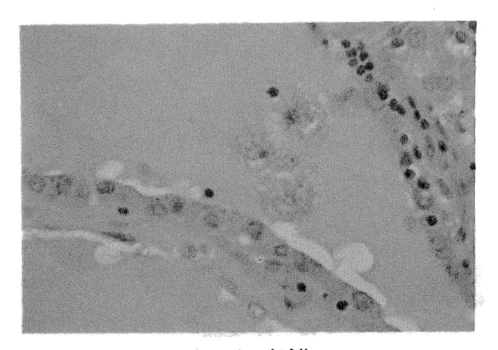
الشكل ١٠ ـ ١٣

عـقيدة درقية حميدة، نوع منتكس. تحتوي هذه الخلايا البلعمية الممتلئة مادة عديمة الشكل متوسطة الاصطباغ، وتصطبغ مثل المادة الغروانية تماماً. (صبغة رايت).



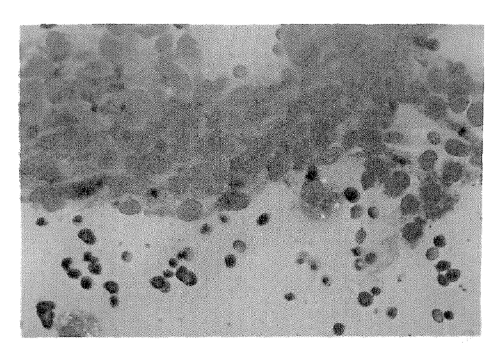
الشكل ١٠ ـ ١٤

عقيدة درقية حميدة، نوع منتكس. إضافة الى الدم الجديد، يتضح الدم القديم داخل الخلايا البلعمية كحبيبات شديدة الانصباغ. المادة الغروانية موجودة الى الأسفل. (صبغة رايت).



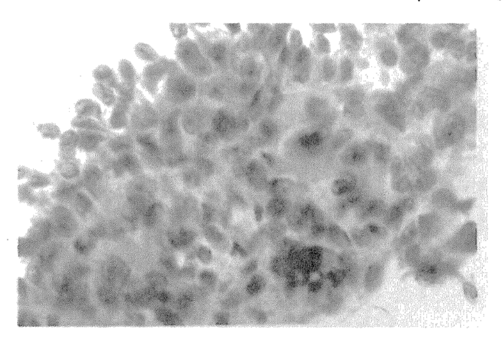
الشكل ١٠ ـ ١٥

عقيدة درقية حميدة، نوع منتكس. هذا هو المظهر النسيجي للشكل ١٠ ــ ١٤، و يبين المادة الغروانية الوفيرة إضافة الى الخلايا البلعمية المصبوغة.



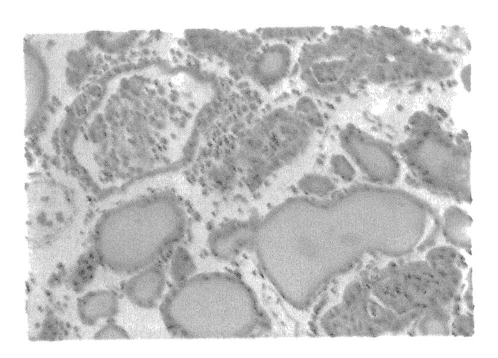
الشكل ١٠ ـ ١٦

عقيدة درقية حميدة، نوع منتكس. إضافة الى الخلايا البلعمية المصبوغة، تحتوي العقيدات ذات النوع المنتكس على صفائح من الخلايا الجريبية ذات المنظر المنظم ولها صبغة سيتو بلازمية وفيرة من الليبكوكروم أو الهيموسيديرين. وتمثل الحبيبات الصغيرة المتسقة القاتمة الليبوكروم، بينما تدل الحبيبات الكبيرة ذات الأحجام المختلفة على الهيموسيديرين بصورة أفضل. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ ـ ١٧

عقيدة درقية حميدة، حبيبومات غير خاصة nonspecific granulomas. خلايا مخلوية syncytial عملاقة متعددة النوى محاطة في الأطراف بخلايا الحبيبوم granuloma المغزلية والظهارانية epithelioid (صبغة بابا نيقولا).



الشكل ١٠ ـ ١٨

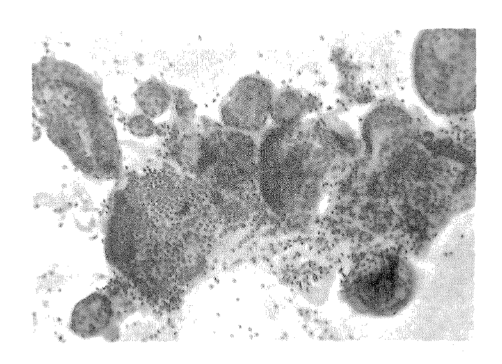
عقيدة درقية حميدة، حبيبومات غير خاصة. تتكون الحبيبومات غير الخاصة في وسط الجريبات المنفردة بشكل نموذجي. و يمكن أن نفترض، اذا عرفنا أن حجم الخلايا الجريبية المجاورة كبير أن أصل بعض هذه الخلايا البلعمية ينحدر من النسيج الظهاري. و يمكن أن تنتج هذه الحبيبومات عن الجس palpation. (مقطع H and E).

و يتفق ما يشاهد في رشف الابرة الدقيقة هذه على الغالب مع درقية متعددة العقيدات، حيث تبدي العقيدة المخزوعة منها مناطق مجهرية عديدة من التنكس الكيسي (الشكل ١٠ ــ ١١). و يتطلب التعرف الى هذا الصنف الفرعي الحميد أن نأخذ بالاعتبار تشخيص تلك الأورام المصحوبة بتجمع أكياس صغرية من الخلايا البلعمية و بالذات السرطانات الحليمية المتكيسة أو السرطانات الكشمية anaplastic ذات مناطق النخر الواسعة التي تحتوي على ارتشاح الخلايا البلعمية.

العقيدة الدرقية الحميدة ــ النوع الخلوي

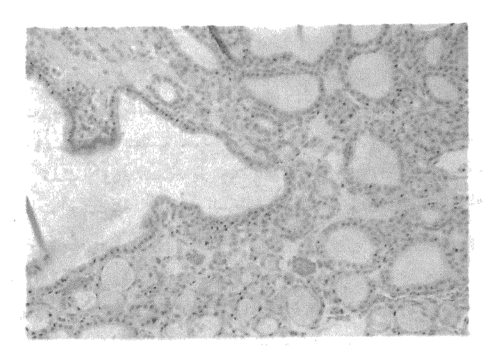
BENIGN THYROID NODULE-CELLULAR TYPE

ينتج عن رشف الابرة من العقيدة الدرقية الخلوية الحميدة كمية قليلة من سائل مصلي دموي، يحتوي على أجزاء رمادية قاتمة صغيرة ومتعددة من الصعب رؤيتها و يسهل تركيزها لتحضير المسحة بأسلوب الخطوتين (راجع ما ذكر سابقاً). و يتألف الجزء الخلوي



الشكل ١٠ ـ ١٩

عقيدة درقية حميدة، نوع خلوي. تشكل أجزاء النسيج معظم هذا المنظر. جريبات كبرية كبيرة ذات ثلاثة أبعاد موجودة كتركيبات كروية. وتبدو عندما تنفتح كصفائح واسعة من الخلايا الجريبية ذات الترتيب النووي المنظم على هيئة صفوف وأعمدة (صبغة بابا نيقولا).



الشكل ١٠ ـ ٢٠

عقيدة درقية حميدة، نوع خلوي. لاحظ حجم الجريبات المتوسط والكبير الذي يغلب في هذا المقطع وهو يشبه ما يرى برشف الابرة الدقيقة (الشكل ١٠ ـ ١٩). (مقطع H and E).

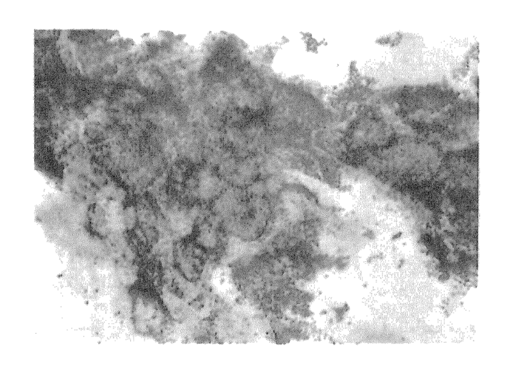
مجهرياً من جريبات لها أبعاد ثلاثة وحجم معظمها صغير كحجم الجريبة النموذجية العادية أو أكبر من ذلك (الأشكال ١٠ ــ ١٩ الى ١٠ ــ ٢٢). ويمكن مشاهدة المادة الغروانية في أرضية الجريبة الكاملة. ومن الممكن أن تنفجر الجريبات فتكشف عن لبها الغرواني المركزي (الشكل ١٠ ــ ٢٣). و ينتج عن الجريبات المتهتكة تماماً أجزاء من النسيج الظهاري على شكل صفائح، كما تشكل النوى صفوفاً أو أعمدة منتظمة (الشكل ١٠ ــ ٢٤). وحجم النواة النموذجي يساوي ٥ر١ مرة من حجم الكرات الحمراء المحاذية لها. والسيتوبلازم قليل وحدوده غير واضحة. أما تفاصيل الكروماتين فأهميتها أقل بكثير من مظهر تلك الصفائح المتناسق والمنتظم.

إن النمط الخلوي للعقيدة الدرقية الحميدة يتفق في الغالب مع درقية متعددة العقيدات يغلب فيها وجود التنسج الجريبي الكبري macrofollicular hyperplasia ، أو مع غدوم حميد جريبي كبري في غالبيته (الشكل ١٠ ــ ٢٥). والتمييز المورفولوجي بين العقيدة المتنسجة والغدوم اعتباطي وغير موضوعي subjective ، و يعتمد على مدى التغيرات المماثلة في النسيج الدرقي المحاذي وسماكة المحفظة ونوع النمط الجريبي الموجود في العقيدة. وعندما توصف أيضاً العقيدة على أنها جريبية كبرية macrofollicular ، فان التصنيف الفرعي الباثولوجي ليس بذي أهمية سريرية، لأن النوع الفرعي من الغدوم الجريبي الكبري لا يكون مصحوباً بغزو محفظي أو وعائي بتاتاً. والاعتبار التشخيصي التفريقي الأكبر الذي يتعلق بالنوع الخلوي للعقيدة الدرقية الحميدة هو تميزه الواضح من الآفات الجريبية الصغرية التي يختص بها الغدوم الجريبي الصغري والسرطان الجريبي المتمايز جداً والشكل الجريبي من السرطان الحليمي. وسيتم بحث الشكل الهندسي الجريبي الصغرى بصورة مستفيضة عندما تناقش الأورام الجريبية في هذا الباب، وهي ملخصة في جدول ١٠ ــ ٦ [٥٦].

العقيدة الدرقية الحميدة ــ التهاب الدرقية المزمن

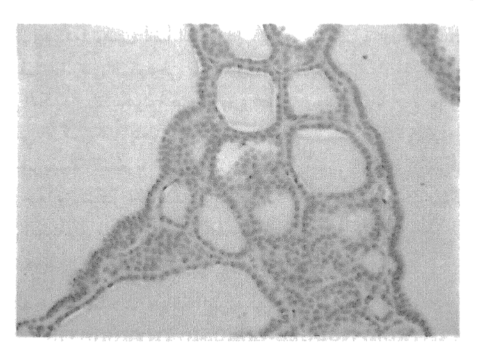
BENIGN THYROID NODULE-CHRONIC THYROIDITIS

بالرغم من أن التهاب الدرقية النموذجي يسبب تضخماً درقياً منتشراً، فان بامكانه أن يظهر كعقيدة محسوسة منفردة، في غدة درقية طبيعية أو قليلة التغير من النواحي الأخرى. ولأن مثل هذه العقيدة «باردة» على التفريسة النظائرية، وغالباً تكون متينة، فانها توحي



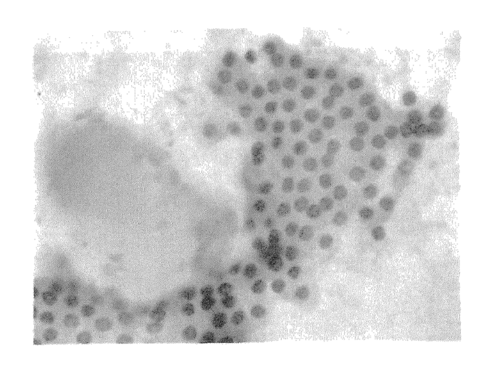
الشكل ١٠ ـ ٢١

عـقـيـدة درقـية حميدة، نوع خلوي. أجزاء ظهارية سدو ية stromal epithelial، شديدة الشبه بالمقطع النسيجي (الشكل ١٠ـ٢٢). (صبغة بابا نيقولا).



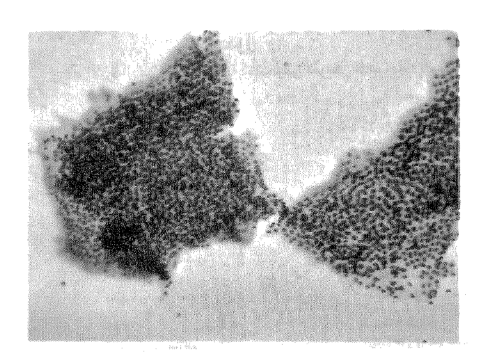
الشكل ١٠ ـ ٢٢

عـقـيـدة درقـيـة حـمـيـدة، نـوع خـلـوي. يبين هذا المقطع من عقيدة درقية حميدة التركيبات الجريبية الكـبرية الواسعة التي يفترض أن تكون الصفائح إضـافة الى الجريبات المتوسطة الحجم مشكلة الجريبات الكبرية ذات الأبعاد الثلاثة التي تشاهد في الشكل ١٠ـ٢١. (مقطع H and E).



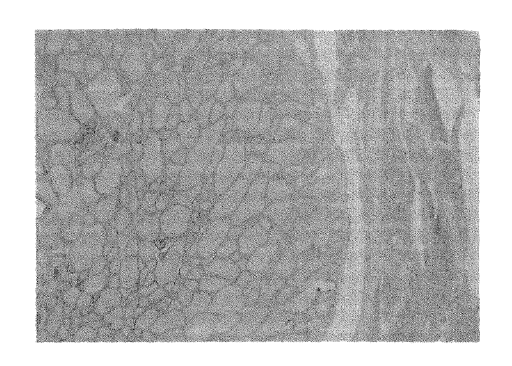
الشكل ١٠ ـ ٢٣

عقيدة درقية حميدة، نوع خلوي. عندما تنفتح الجريبات الإبرية في أثناء الخزع أو إجراء المسحة، تظهر الخلايا الجريبية كصفائح عريضة لها ترتيب خلوي متسق. وترى إلى اليسار المادة الغروانية المركزية. (صبغة بابا نيقولا).



الشكل ١٠ ـ ٢٤

عـقيدة درقية حميدة، صفائح جريبية حميدة. تفاصيل اضافية عن الصفائح الجريبية المفتوحة. لاحظ اتساق الترتيب والحجم النووي. (صبغة بابا نيقولا).



الشكل ١٠ ـ ٢٥

عـقـيـدة درقـيـة حميدة، نوع خلوي. التكاثر الحميد النموذجي يبين تطور الجريبات الكبرية الواسعة. هناك التهاب درقي مزمن يجعل النسيج الدرقي المنضغط الى اليسار قاتماً. (مقطع H and E).

الجدول ١٠ ـ ٦

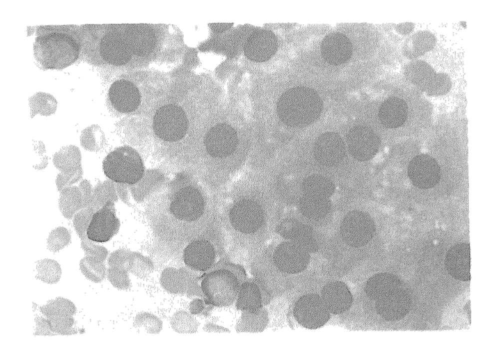
رشف الابرة الدقيقة لكتل درقية : تشخيص تفريقي للمسحات الخلوية

مشاهدات	عقيدة درقية حميدة نوع خلوي	غدوم جريبي
جريبات	جريبية كبرية ذات أبعاد ثلاثة ترتيبها النووي مثل رقعة الداما	جريبي صغري/ تربيقي ذات بعدين ترتيبها النووي متطابق/ غير منتظم
مادة غروانية	وفيرة منتشرة/ تجمعات كبيرة فقاعية ورقيقة ومجعدة (مثل الورق البلاستيكي)	نادرة تجمعات صغيرة (جريبية صغرية في غالبيتها) مثخنة وكثيفة في دوائر صغيرة
أجزاء نسيجية	شفافة ترتيب نووي منتظم جريبات كبرية/ جريبات مختلطة	شديدة الخلوية ترتيب نووي غير منتظم جريبات صغيرة أو لا يوجد
الأرضية	تغيرات انتكاسية ~	نظيفة غروانيـــة.

بوجود السرطان. و بتوافر الخبرة يمكن التمييز بثقة، بين التهاب الدرقية المزمن والسرطان برشف الابرة الدقيقة. وتحتوي الرشافات من مرضى التهاب الدرقية المزمن على خلايا جريبية وخلايا شبيهة بخلايا هيرتل Hurthle وخلايا الالتهاب المزمن. و يشمل النسيج الظهاري الشبيه بخلايا هيرتل تضخم النوى وشدة وضوح النو يات وزيادة حجم السيتوبلازم ووجود الحبيبات السيتوبلازمية (الشكل ١٠ ــ ٢٦). ولا يشكل الحجم الكبير أو الخصائص البارزة قلقاً في الشريحات النسيجية (الشكل ١٠ ــ ٢٧)، إلا أن بامكانها أن تحدث ارتباكاً في الشريحات الخلوية بالنسبة للفاحص غير المتمرس. ويمكن أن يؤدي الشكل الهندسي الجريبي الصغري في بعض التجمعات الخلوية، التي تتضح أيضاً في الشرائح النسيجية، الى تشخيص خاطىء لأ ورام أو خباثة جريبية صغرية، بسبب وضوح النو يات الكبيرة والاختلاف الكبير في حجم النوى. و يشاهد العنصر الليمفاوي على أحسن وجه بصبغة رايت، و يشمل ليمفاو يات صغيرة وليمفاو يات منبهة وأرومات مناعية immunoblasts، وخلايا بلازما plasma cells (الشكل ١٠ ــ ٢٨). و بالرغم من أن بعض هذه الخلايا ليست نموذجية في مظهرها وتوحي بالليمفوما، فان التغير الشكلي للخلايا الليمفاو ية وتحول الخلايا غير النموذجية الى خلايا ليمفاو ية حميدة، يدل على أن العقيدة حميدة. ومع أن هذه العقيدات تحتوي على خلايا شبيهة بخلايا هيرتل وعلى خلايا الالتهاب المزمن (الشكل ١٠ ــ ٢٩)، فانها أحياناً تتكون من نوع واحد في غالبيتها. و يوضع التشخيص الخلوي المورفولوجي في مثل هذه الحالات بعد أخذ النتائج السريرية والمخبرية بعين الاعتبار[٢٤،٢٥].

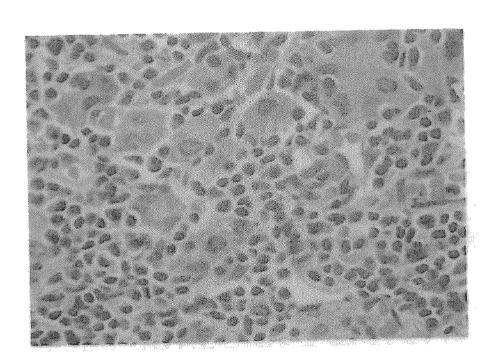
ان النسيج المرضي في التهاب الدرقية المزمن متباين و يشمل التهاب هاشيموتو الدرقي مع ارتشاح ليمفاوي عقيدي متميز، وارتشاحاً ليمفاو ياً منتشراً في التهاب الدرقية الليمفاوي المزمن، وارتشاحاً ليمفاو ياً مرقعاً وغير متخصص يشمل العقيدة الدرقية الكبرى في الدرقية المتعددة العقيدات.

والاعتبارات الخبيثة الكبرى في التشخيص التفريقي هي: السرطان الحليمي ذو الارتشاح الليمفاوي الواسع والتغيرات الخلوية التي تشبه خلايا هيرتل (سرطان الخلية الورمية الحليمي oncocytic papillary)، والليمفوما. ومن بين الليمفومات يصعب كثيراً تمييز الليمفوما ذي الخلية الليمفاو ية المتمايزة جداً والليمفوما المختلط، من أشكال التهاب



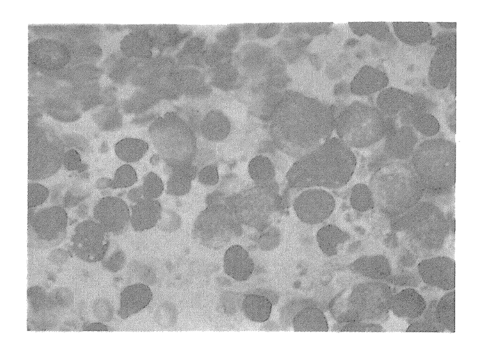
الشكل ١٠ ـ ٢٦

التهاب درقي مزمن، خلايا شبيهة بخلايا هيرتل. تضخم نووي متباين، ونو يات بارزة، وسيتو بلازم حبيبي كثير الأضلاع و وفير، كل هذه تشكل مزايا خلية هيرتل التي تصاحب رد فعل الخلايا الجريبية الى التهاب الدرقية المزمن. كما يوجد بضع خلايا جريبية مركزية الى الأعلى والأسفل. (صبغة رايت).



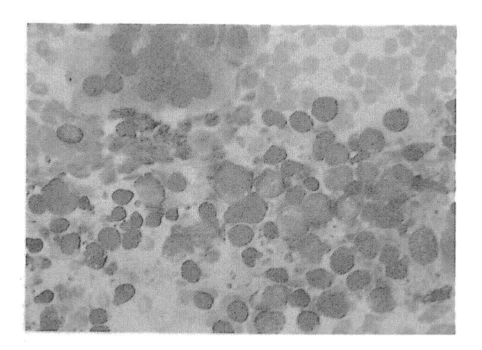
الشكل ١٠ ـ ٢٧

التهاب درقي مزمن، خلايا انفعالية وخلايا شبيهة بخلايا هيرتل المختلطة موجودة الى الأعلى، وخلايا ليمفاو ية موجودة الى الأسفل، و يوازي هذا المقطع الرشافة في الشكل ١٠ـ٢٨. (مقطع H and E).



الشكل ١٠ ـ ٢٨

التهاب درقي مزمن، تجمعات ليمفاوية. توجد خلايا ليمفاوية عديدة صغيرة ومتوسطة وكبيرة. وبعضها له مظهر الخلايا الجريبية الوسطية. لاحظ الأجزاء السيتوبلازمية الصغيرة وقليلة الانصباغ «كتل سيتو بلازمية cytoplasmic blobs»، التي ترافق التركيبات الليمفاوية المنتظمة. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ ـ ٢٩

التهاب درقي مزمن، مناطق خلايا شبيهة بخلايا هيرتل وخلايا ليمفاوية مختلطة. خلايا هيرتل النموذجية موجودة الى الأعلى ومجموعة من الخلايا الليمفاوية المتباينة موجودة الى الأسفل. (صبغة رايت).

الدرقية غير النموذجية ، ليس بخزعة الابرة الدقيقةحسب وإنّما بالتشخيص النسيجي المرضي أيضاً . ومع ذلك لا تشكل الليمفومات ذات الخلية الكبيرة أية مشكلة تشخيصية بالطريقتين ، بسبب الشذوذ الخلوي الكبير والمتناسق [٢٤،٢٥] . والخبرة ضرورية للتشخيص الموثوق لهذه الحالات ، سواء كان ذلك بالشريحات الخلوية أو النسيجية المرضية .

العقيدة الدرقية الحميدة ـ النوع المتكيس

BENIGN THYROID NODULE-CYSTIC TYPE

تظهر كمية كبيرة من السائل في المحقن ، بعد رشف الابرة من النوع المتكيس من الكتل الدرقية ، و يؤدي ذلك الى انكماش الكتلة . و يشبه هذا السائل المتكيس في مظهره العياني والمجهري السائل من النوع المتنكس للعقيدة الدرقية الحميدة ، وهو غني بالخلايا البلعمية macrophages ، مع امكانية وجود المادة الغروانية والعنصر الخلوي . ويجب أخذ السرطان المتكيس بعين الاعتبار كلما واجهنا مثل هذه الأكياس [٥٦] . ويمكن الحد من احتمال التشخيص السلبي الخاطىء للكتلة بتفريغ محتويات الكيس كلها ، وجسها بحثاً عن كتلة متبقية . واذا كان السائل الكيسي شديد اللزوجة ، يجب استعمال ابرة ذات قياس كبير، مثلا قياس ١٨ أو ١٦ لاتمام التفريغ . وتستوجب أية كتلة متبقية محسوسة اعادة خزعة رشف الابرة الدقيقة ، لأن انصراف النزف الموجود سابقاً أو المحدث بالخزعة ، وانصراف الوذمة من حول الكتلة خلال هذه الفترة يؤدي الى زيادة حساسية الجس [١٨] .

و بالرغم من أن القدرة على استثناء السرطان الحليمي المستتر في جدار الكيس ، ليست ممكنة بشكل قاطع ، فان بامكاننا أن نكون واثقين بصورة معقولة من أن المرض حميد اذا كان السائل حميداً ، وأظهرت الرشافة من الجدار المتهاوي نمط العقيدة الدرقية الحميدة . ويجب في هذه الأحوال سبر مخاطر الجراحة بالنسبة الى احتمال التشخيص السلبي الخاطىء . وترجح الظواهر السريرية مثل الرجعات المتكررة ، والنزف أو قطر الكيس اذا زاد عن ٣ سم ، اجراء الجراحة [٢٣] .

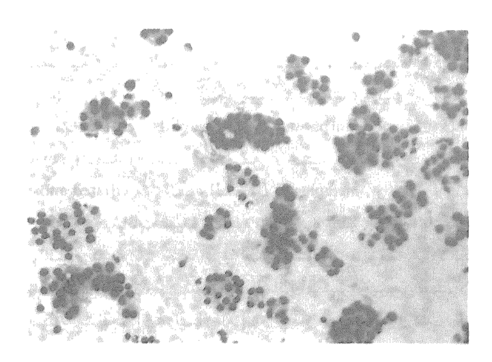
ان أكثر حالة مرضية نسيجية مسؤولة عن النوع المتكيس للعقيدة الدرقية الحميدة هي الدرقية المتعددة العقيدات ذات المساحة المتنكسة الكبيرة . ومن الممكن العثور على أكياس حقيقية لها جدار من النسيج الظهاري أحياناً . ومن الأكياس الشائعة كيس القناة

الدرقية اللسانية في خط الوسط. وحسب خبرتنا، لا تحتوي هذه الأكياس على المادة الغروانية و يكون لديها خلفية التهابية غنية، تتألف بشكل رئيسي من الخلايا البيضاء العدلات مفصصة النوى polymorphonuclear neutrophils والخلايا البلعمية macrophages. ولقد وجدنا في بعض الأحيان خلايا مهدبة وحرشفية ciliated and squamous من النوع المتحول metaplastic. و يكاد لا يشاهد هذان النوعان من الخلايا في رشافات عقيدة أو غدوم درقي حميد مطلقاً. و يوجد للأكياس الجانبية في الرقبة، التي كثيراً ما يعتقد أن لها أصلا خيشومياً، مظهر مشابه. ولا تكون الخلايا المهدبة بالضرورة علامة إما على كيس درقي لساني أو كيس خيشومي فقط، لأن وجودها يمكن أن يكون نتيجة اختراق الرغامى غير المتعمد من قبل ابرة الرشف. و يؤدي هذا الاختراق الى نقصان الفراغ في المحقن الذي يسببه دخول الهواء وسعال المريض[١٣].

الورم الجريبي (الورم الجريبي الصغري)

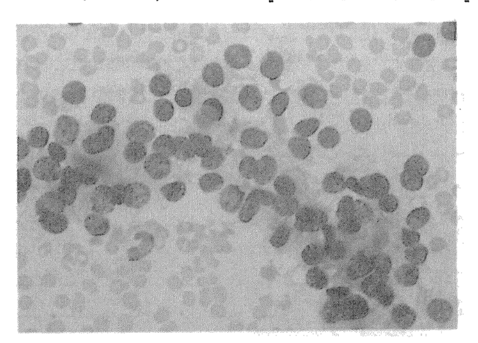
Follicular adenoma (microfollicular adenoma)

ان الورم الجريبي الصغري التربيقي trabecular (و يسمى الورم الجريبي للسهولة) هو أكثر تشخيص شائع برشف الابرة الدقيقة الدرقي الذي يحتمل أن ينتهي بالاستئصال الجراحي. وعموماً تكون الرشافات من هذه الآفات كثيرة الخلايا وتبدي أنواعاً معينة من الشكل الهندسي الجريبي، الذي ثبت أنه مرتبط بالظواهر المورفولوجية الخبيثة، وهي الغزو الوعائي والمحفظي. ومفتاح مشاهدات رشف الابرة الدقيقة هو الجريبات الصغرية العديدة، التي تتفق بشكل موثوق مع وجود جريبات صغرية في العقيدة الدرقية ملحوظة بالنسيج المرضي. وتبدو الجريبات الصغرية بوضوح كمسطحات خلوية من طبقة واحدة، ونواها مرتبة على شكل زهيرات rosettes صغيرة داخل السيتوبلازم الذي تتخلله، أو تبدو كمجموعات من الجريبات الصغرية العديدة التي تغطي بعضها بعضاً فتبدو متراصة بكثافة، وذلك عندما توجد كأجزاء من النسيج السدوي الظهاري stromal epithelium (الاشكال ١٠ ــ ٣٠ الى ١٠ ــ ٣٥). ومن ناحية ثانية، يمكن أن يكون النمط الهندسي تربيقياً trabecular، و يتألف من أحبال رفيعة ومتفرعة من النسيج الظهاري المصمت، مع نوى متداخلة وأحياناً جريبات صغرية تفتقر الى التحديد (الشكل ١٠ ــ ٣٦). وتتعارض هذه الترتيبات بشكل حاد في معظم الحالات، مع ما يشاهد في العقيدة الدرقية



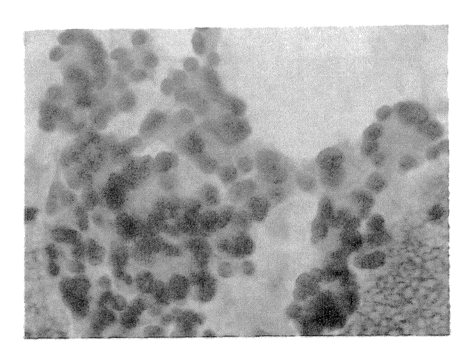
الشكل ١٠ ـ ٣٠

ورم جريبي صغري. تبين هنا درجة الخلوية المتوقعة في ورم جريبي نموذجي. لاحظ التجمعات الخلوية القليلة نسبياً والمعقدة بالمقارنة مع الصفائح العريضة والتركيبات الجريبية الكبرية بأبعادها الثلاثة في العقيدة الدرقية الحميدة الموضحة في الشكل ١٠ـ١٩. (صبغة رايت).



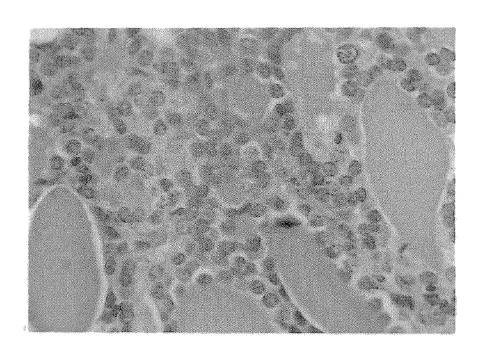
الشكل ١٠ ـ ٣١

ورم جريبي صغري. مظهران هندسيان رئيسيان من مظاهر الورم الجريبي الصغري هما التركيبات التربيقية trabecular والجريبية الصغرية، وكلاهما مبين في الشكل. يشير التركيب التربيقي الى ترتيب الخلايا على شكل أحبال طويلة، في حين أن الجريبات الصغرية هي تركيبات متخللة تشبه زهيرات صغيرة غير مكتملة الشكل، وتبرز هنا بوضوح في خلفية من المادة الغرواتية المثخنة. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ ـ ٣٢

ورم جريبي صغري. تركيبات تشبه الزهيرات محددة جيداً، وهي ما يدعى بالجريبات الصغرية، قارنها بالصفوف والأعمدة الهندسية المنظمة الخاصة بالعقيدة الدرقية الحميدة. زيادة الحجم النووي تشاهد بوضوح عندما يقارن بالكريات الحمراء المجاورة. (صبغة رايت).



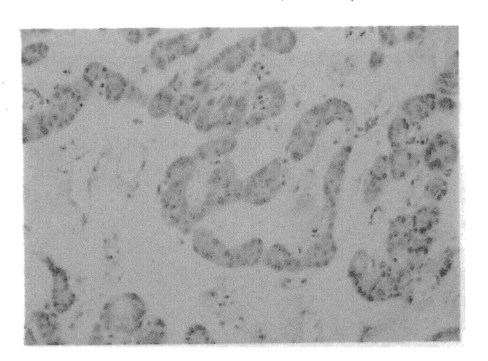
الشكل ١٠ ـ ٣٣

ورم جريبي صغري. هذا الورم الجريبي صغري في غالبيته، ولكنه يبين بؤرات من التكوين الجريبي الكبري الذي يقدم مقارنة واضحة بالجريبات ذات القطر الصغير الضرورية لتشخيص الورم الجريبي الصغري برشف الابرة الدقيقة. لم تظهر المقاطع العديدة غزواً محفظياً. (مقطع H and E).



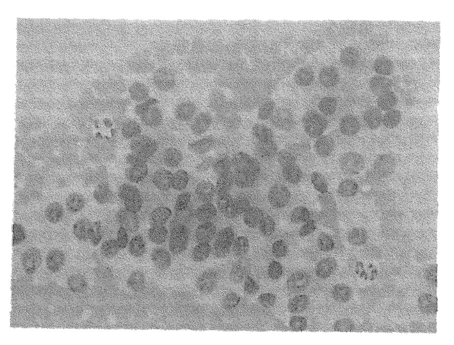
الشكل ١٠ ـ ٣٤

ورم جـريـبـي صـغري. تبين هذه القطعة السدو ية الظهارية epithelial stromal التركيبات التر بيقية والـجـريـبـيـة الـصـغـريـة الـتـي تغطي السدى ذا الخلو ية القليلة والصبغة الباهتة. و يتناثر فوق هذه القطعة مجموعة من الخلايا الظهارية. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ ـ ٣٥

ورم جـريـبـي صغري. هذا المقطع هو من المادة النسيجية التي تم الحصول عليها فيما بعد من العقيدة المرشوفة في الشكل ١٠ ــ ٣٤. لاحظ الشكل الهندسي التر بيقي والجريبي الصغري الذي يغطي أرضية سدو ية قليلة الخلايا (مقطع H and E).



الشكل ١٠ ـ ٣٦

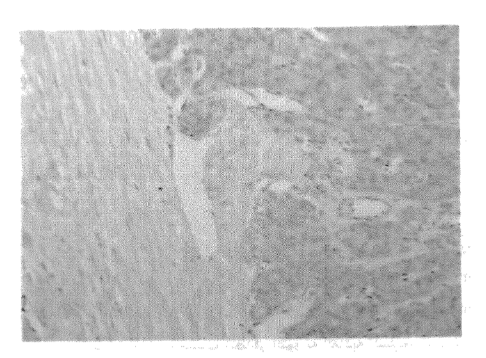
ورم جريبي صغري. يمثل التركيب التربيقي المصمت نسبياً تفرعات جزئية وجريبات صغرية غير مكتملة التكوين. المادة الغروانية ليست موجودة داخل الجريبة. و يمكن مقارنة الحجم النووي بحجم الكريات الحمراء المجاورة. (صبغة رايت).

الحميدة، التي تبدي مسطحاتها الخلوية نمطاً منظماً من الصفوف والأعمدة، والأجزاء الصغرية من النسيج، والتي لديها جريبات كبرية ضخمة، مصونة بشكل واضح، وذات أبعاد ثلاثة. وتفتقر معظم الأورام الجريبية بشكل مميز، الى الخلفية الممتلئة بالمادة الغروانية والخلايا البلعمية التي توجد في العديد من العقيدات الدرقية الحميدة. وتكون المسطحات الجريبية المنظمة نادرة اذا وجدت[٥٦].

وأكثر ورمين من الناحية النسيجية المرضية، يرتبطان بتشخيص الورم الجريبي برشف الابرة الدقيقة، هما الغدوم الجريبي الصغري benign microfollicular adenoma أو التربيقي trabecular (المسمى الغدوم الجنيني المضغي fetal-embryonal adenoma) والسرطان الجريبي المتمايز جداً. و بسبب المظاهر النووية العادية السليمة للسرطان الجريبي المتمايز جداً، فان تمييزه باثولوجياً من الغدوم adenoma ليس واضحاً تماماً دائماً[٢٩]. و يتضح السلوك البيولوجي الخبيث الكامن لهذه الأورام بخلاياها السليمة منظراً، من ألقابها التشخيصية السابقة، مثل «الغدوم الخبيث adenoma malignum» و «الغدوم

الجريبي النقيلي metastasizing follicular adenoma» ، وعلى أية حال فقد لا يكون التمييز بين نمطي الورم ذا أهمية سريرية ، ولا يمكن التفريق بين الورمين الجريبيين الحميد والخبيث برشف الابرة الدقيقة.

وفي عام ١٩٣١ عمم وارن Warren [٥٣] الظواهر المورفولوجية لغزو المحفظة والأوعية (الشكل ١٠ ــ ٣٧) على أنها واسم marker يميز السرطان الجريبي المتمايز جداً وذا الدرجة المنخفضة بيولوجياً ، من العقيدة الدرقية الحميدة. وقد تأكدت صحة هذه المعايير فيما بعد من قبل هازارد Hazard [٢١] ، ثم من قبل لانغ Lang [٢٩] في الآونة الأخيرة. وبما أن رشف الابرة الدقيقة لا يقدم معلومات عن الغزو المحفظي أو الوعائي الدموي ، فليس من المتوقع أن يكون رشف الابرة الدقيقة مفيداً في تمييز العقيدة الدرقية الحميدة من السرطان الجريبي المتمايز جداً. ومع ذلك وضع وارن[٥٣] أساساً لهذا التمييز الفعلي بصورة غير مباشرة ، ثم أكده هازارد[٢١] بالأرقام. فلقد بين وارن وهازارد أن جميع الأورام التي يدل الغزو الوعائي الدموي على قدراتها الخبيثة ، كانت فعلا جريبية صغرية في الوقت نفسه أيضاً ، وهو



الشكل ١٠ ـ ٣٧

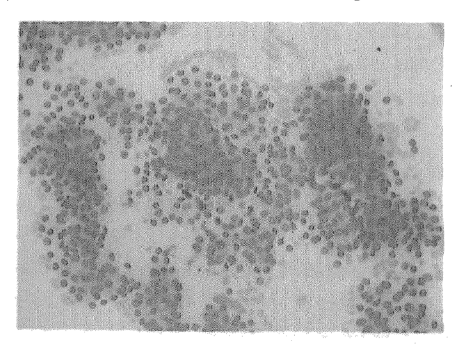
ورم جريبي صغري مع الغزو. لا تتناسب القدرة البيولوجية على تكوين النقائل metastases مع المظهر النووي الخلوي ولكنها تتناسب مع الغزو المحفظي أو الوعائي. وقد تكون دراسة العديد من المقاطع ضرورية للكشف عن ذلك (مقطع H and E).

مظهر يمكن اكتشافه بسهولة برشف الابرة الدقيقة. ولم يجد وارن أي غزو في الأورام الغروانية (وهي جريبية كبرية برشف الابرة الدقيقة). وهكذا يدل تشخيص الأورام الجريبية برشف الابرة الدقيقة على الآتي:

١. إن الآفة ليست واحدة من أنماط العقيدة الدرقية الحميدة النموذجية المذكورة سابقاً.
٢. يجب بذل البحث المستفيض باثولوجياً عن غزو محفظي أو وعائي لتحديد ما اذا كان الورم سرطاناً جريبياً متمايزاً جداً.

وقد أظهر لانغ[٢٩] أن التشخيص الموثوق يحتاج الى حوالي ١٣ شريحة من المحفظة.

والتقييم النسيجي المرضي ليس معصوماً من الخطأ، ككل الاختبارات التشخيصية. فقد قمنا مؤخراً بفحص عينة رشف ابرة دقيقة من آفة انحلالية في العظم lytic bone lesion، فثبت أنها سرطان جريبي نقيلي. ثم تم فحص رقبة المريضة، فعثر على عقيدة درقية صغيرة في أسفل الفص. وأظهرت الرشافات من العقيدة نمطاً جريبياً صغرياً صرفاً (الشكل ١٠ ــ ٣٨) شبيهاً بعينة رشف الابرة الدقيقة من العظم. الا أن



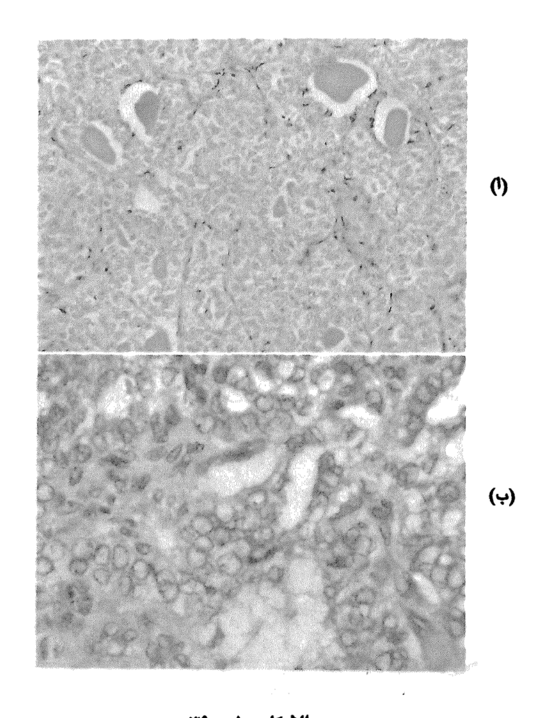
الشكل ١٠ ـ ٣٨

ورم جريبي صغري. تبين هذه الشريحة الشكل الهندسي التربيقي والترتيب النووي المعقد مع تراص نووي كبير. وتتكون الجريبات الصغرية في أماكن انفصال النوى بعضها عن بعض. لاحظ غياب المادة الغروانية في الخلفية. (صبغة رايت).

الفحص النسيجي المرضي بعد استئصال العقيدة جراحياً فيما بعد، أظهر ما يبدو أنه ورم جريبي صغري حميد يشابه عينة رشف الابرة الدقيقة بدرجة كبيرة، وله محفظة سليمة تماماً؛ ولم يوجد أي دليل على غزو محفظي أو وعائي فيما يزيد على ٣٠ شريحة. فلولا قدرات الورم النقيلية الواضحة، لكان تشخيص اختصاصي الأنسجة المرضية غدوماً حميداً. وفي كلتا الحالتين كان رشف الابرة الدقيقة ورماً جريبياً بشكل واضح. وتؤكد خبرتنا تقرير لوهاجن وزملائه [٣٣] أن ٨٥٪ تقريباً من الآفات التي تشخص أوراماً جريبية برشف الابرة الدقيقة يثبت أن لها صورة نسيجية مرضية ضمنية مهمة، مثل غدوم جريبي صغري، أو سرطان جريبي متمايز جداً مع غزو محفظي أو وعائي، أو سرطان حليمي من الشكل الجريبي التام. واننا نعد تشخيص الغدوم الجريبي الصغري النسيجي المرضي مهما لأن هذه الآفة توصم بأنها حميدة فقط اذا تعذر اكتشاف الغزو، وهذه العلامة السلبية ليست معصومة من الخطأ بحد ذاتها، كما أوضحنا لتونا. وأظهر التقييم الأولي لثلاثين من تشخيصاتنا الحديثة برشف الابرة الدقيقة للأورام الجريبية، أنها اشتملت على سرطانين حليميين من الشكل الجريبي، وثلاثة سرطانات جريبية متمايزة جداً. وهكذا ثبت أن ١٥٪ من الأورام الجريبية لها شكل غاز. وفي الفترة نفسها أظهرت حوالي ٣٠٠ رشافة درقية أنماطاً من العقيدات الدرقية الحميدة، مما جعل الجراحة غير ضرورية [٣٣]. ولذلك فان الاعتبار الأول في تشخيص الأورام الجريبية هو تمييزها من النمط الخلوي للعقيدة الدرقية الحميدة. والعلامات التفريقية لهذين النوعين موضحة في الجدول ١٠ ــ ٦ والشكل ١٠ ــ ٣٩.

وقد يصعب أيضاً تمييز الورم الجريبي من العقيدة الدرقية الحميدة ذات النمط الالتهابي المزمن؛ اذ نشاهد التغيرات الجريبية الصغرية في الشريحات النسيجية المرضية لالتهاب الدرقية المزمن، في رشفات الابرة أيضاً، ولذلك يمكن أن تشابه الورم الجريبي. ومن حسن الحظ، يندر أن يوجد في داخل الأورام الجريبية الصغرية التي لها محفظة، ارتشاح منتشر نتيجة التهاب الدرقية المزمن، بالرغم من وجود ارتشاح التهابي كثيف في متن الدرقية حول العقيدة في أثناء أخذ الخزعة، فان مجرد وجود عدد قليل من الليمفاويات ينفي أن تكون الجريبات الصغرية في رشف الابرة الدقيقة، مؤشراً فعلياً على وجود الأورام، بل يدل على تشخيص التهاب الدرقية المزمن [٢٣، ٢٤].

وقد يكون من الصعب تمييز الشكل الجريبي للسرطان الحليمي من الأورام



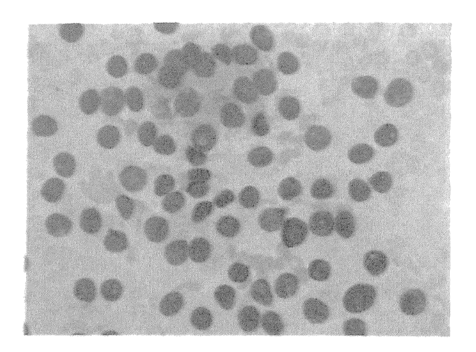
الشكل ١٠ ـ ٣٩

أ) النوع الجريبي للسرطان الحليمي.
ب) نوى صافية نموذجية «نوى أورفان آني Orphan Annie nuclei »، وهي توحي بقدرات السرطان الحليمي البيولوجية، برغم الشكل الهندسي الجريبي.

الجريبية، بالرغم من أن لمثل هذا الفصل أهمية عملية قليلة، لأنه من الناحية الخلوية يعد كلاهما آفة جراحية. ويميز عادة الشكل الجريبي للسرطان الحليمي من الناحية المرضية النسيجية كورم جريبي صغري مع تغيرات مثل الزجاج المصنفر داخل النوى (الشكل ١٠ ــ ٣٩ ب). ومع ذلك، يبدو أن هذه التغيرات نتيجة جزئية لخداع artifact يحدثه التثبيت بالفورمالين، وهي نادراً ما تشاهد في رشافات الابرة التي تبدي عادة ظواهر أخرى أولية أو ثانوية للسرطان الحليمي، يمكن التعرف عليها[١٢،٧]. وفي الأوقات النادرة عندما تكون هذه الظواهر غائبة تماماً، فان رشف الابرة الدقيقة يكون في الحالتين ورماً جريبياً، و يوصى عادة بمعالجته جراحياً بالطبع. ويجب أن يعزز وجود النمط الجريبي الصغري ذي المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة intranuclear cytoplasmic inclusions، احتمال وجود الشكل الجريبي للسرطان الحليمي (الشكل ١٠ ــ ٤٠) (راجع النقاش في قسم السرطان الحليمي).

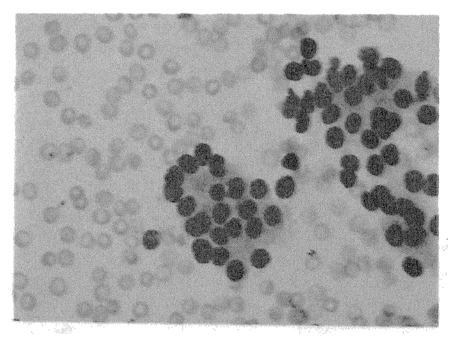
ويمكن أن يظهر الورم الدريقي parathyroid neoplasm كعقيدة درقية في حالات نادرة. و يكون بالامكان قراءة الرشافات من هذه العقيدات خطأ على أنها أورام جريبية، بسبب النمط الجريبي الصغري الكبير (الشكل ١٠ ــ ٤١)، أو ربما شكل جريبي للسرطان الحليمي اذا وجدت المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة (الشكل ١٠ ــ ٤٢). إلا أن وجود الدهن في الأرضية (الشكلان ١٠ ــ٤٢ و١٠ ــ ٤٣). ومشاهدة حبيبات سيتوبلازمية دقيقة، ووجود ارتفاع في الكلس في الوقت المناسب تمنع هذا الخطأ. و بسبب ندرة جس الأورام الدريقية نسبياً، والانطباع العياني الذي يحاكي صورة الورم الجريبي بشدة، قمنا مرة بتشخيص ورم دريقي على أنه ورم جريبي درقي، بالرغم من أن التاريخ السريري أشار الى أن لدى المريض فرطاً دريقياً مع فرط كلس دموي وتحص كلوي.

وأخيراً هناك أورام الخلية الورمية oncocytic neoplasms أو ورم خلية هيرتل التي تبدو أنها شكل من الأورام الجريبية، ولها نواة كبيرة الحجم ونويات واضحة وسيتوبلازم وفير (الشكل ١٠ ــ ٤٤)، وكل هذه الظواهر المورفولوجية توازي العلامات النسيجية المرضية (الشكل ١٠ ــ ٤٥). وعلى العكس من التغيرات الخلوية الورمية والشبيهة بخلايا هيرتل في التهاب الدرقية المزمن، فان لدى أورام الخلية الورمية الحقيقية، مع ذلك، تماسكاً قليلا بين الخلايا، وهذه ظاهرة تفريقية كبرى. ولأن التمييز الجريبي الصغري ــ الجريبي



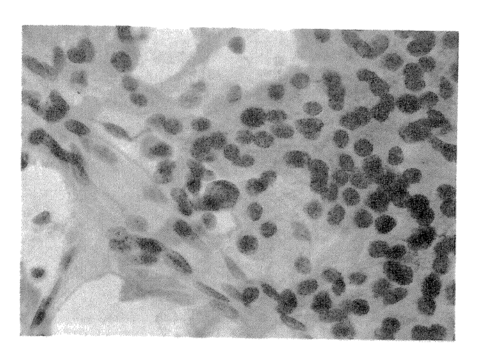
الشكل ١٠ ـ ٤٠

النوع الجريبي للسرطان الحليمي. عند الفحص الأولي، يبدو أن التركيبات التربيقية والجريبية الصغرية تشير الى ورم جريبي صغري. ولكن الفحص الدقيق يبين محتوىً سيتو بلازمياً داخل النواة جيد التكوين في منتصف الثلث العلوي من الصورة. وهذا السبب يلفت الانتباه الى نوع جريبي للسرطان الحليمي. (صبغة رايت).



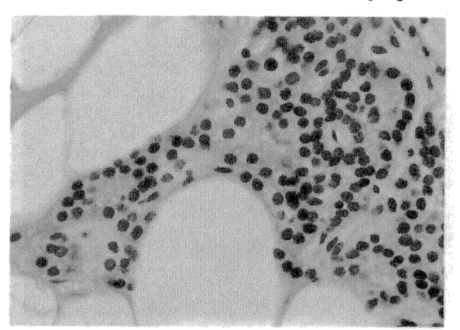
الشكل ١٠ ـ ٤١

غدوم دريقي parathyroid adenoma. الترتيب النووي غير المنتظم مع التراص النووي، إضافة إلى التركيب الجريبي الصغري في الوسط هي أنماط أكثر ترافقاً مع الأورام الدرقية الجريبية الصغرية. (صبغة رايت).



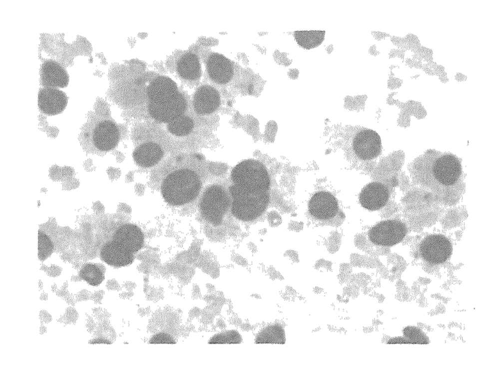
الشكل ١٠ ـ ٤٢

غدوم دريقي. التركيبات الجريبية الصغرية ذات التكوين الضعيف والمحتويات السيتوبلازمية داخل النواة يمكن أن توحي بنوع جريبي لسرطان حليمي (انظر الشكل ١٠ ـ٤٦). لاحظ الفجوات الدهنية في الخلفية، والحبيبية العامة في سيتوبلازم الخلايا الى يمين الصورة. هذه المظاهر المحيرة، إضافة إلى المعلومات المخبرية، تمنع وضع التشخيص الخاطىء. (صبغة بابا نيقولا).



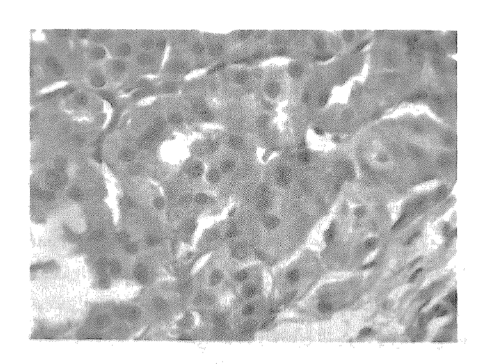
الشكل ١٠ ـ ٤٣

غدوم دريقي. هذا الغدوم الدريقي، النموذجي تقريباً، مصور من منطقة تبين بقية من سدى دهني fatty stroma للمقارنة مع الشكل ١٠ـ٤٢. هذا السدى الدهني لا يوجد عادة داخل الورم الجريبي الصغري ذي المنشأ الدرقي. لاحظ الحبيبية السيتوبلازمية الى يمين الصورة، والحبيبية السيتوبلازمية الأقل الى يسارها، وهي تماثل الشكلين ١٠ ـ ٤٢ و١٠ ـ ٤١ على التوالي (مقطع H and E).



الشكل ١٠ ـ ٤٤

ورم خلية هيرتل. لاحظ المادة الغروانية المثخنة في الوسط، وانعدام تلاصق الخلايا، وهما مظهران يدلان على الورم أكثر مما يدلان على التغيرات الورمية في التهاب الدرقية المزمن. (صبغة رايت) ء



الشكل ١٠ ـ ٤٥

ورم خلية هيرتل. لاحظ المظاهر النووية والخلوية المتشابهة من العينة المستأصلة جراحياً. وقد فشلت عدة مقاطع في بيان أي غزو محفظي أو وعائي. (مقطع H and E).

الكبري الذي يوحي بالقدرة على الغزو الوعائي، لا ينطبق على أورام الخلية الورمية، فاننا نعد هذا التشخيص برشف الابرة الدقيقة مدعاة الى الاستئصال الجراحي والى التشخيص النهائي عموماً.

و بايجاز يحتاج تشخيص الورم الجريبي، كجميع تشخيصات رشف الابرة الدقيقة، الى النظرة السريرية الحكيمة وابداء الرأي الحريص للمريض. ولأن الورم الجريبي الصغري يمتلك القدرة على الغزو المحفظي والوعائي، يوصى عادة بالاستئصال الجراحي. ومع ذلك، فان فرصة الورم لأن يكون سرطاناً متمايزاً وغازياً تتراوح بين ١٠٪ و ٢٠٪. وهي خطورة ليست مرعبة أو بسيطة [٣٣]. ويجب الاعتماد على عوامل الخطورة الأخرى في تشخيص الخباثة، مثل قوام العقيدة وحجمها، أو اذا كانت منفردة «ساخنة» أو «باردة» على التفريسة النظائرية، أو تستجيب الى المعالجة التي تكبت الموجهة الدرقية TSH.

السرطان الحليمي Papillary carcinoma

بالرغم من سهولة تشخيص السرطان الحليمي النسبية بمعايير رشف الابرة الدقيقة المتوافرة، فان احتمال التشخيصات السلبية والايجابية الخاطئة أكيدة اذا لم يتم الفهم الواضح لمعايير رشف الابرة الدقيقة واختلافها عما يستخدم في التشخيصات النسيجية المرضية [٢٦،٣٢،٥٦]. وتشمل معايير رشف الابرة الدقيقة لتشخيص السرطان الحليمي معايير أولية تسهم بقوة كبيرة في التشخيص، ومعايير ثانوية ترتبط بالسرطان بدرجة قليلة، ولكنها تدعو الى اعادة قراءة الشريحات بعناية بحثاً عن مناطق تشخيصية أوضح. والمعايير الأولية لتشخيص السرطان الحليمي ملخصة في الجدول **١٠ـ٧**.

ان المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة cytoplasmic inclusions intranuclear، التي تميز هذه الأورام، هي عبارة عن انغلافات مميزة من السيتوبلازم داخل الكتلة النووية، و يفترض أنها تدخل خلال ثقب في الغشاء النووي (الشكلان ١٠ــ ٤٦ و ١٠ــ ٤٧). ويجب تمييزها عن عدد من المحتويات الكاذبة، مثل الفجوات vacules السيتوبلازمية التي تغطي النواة. والمحتوى السيتوبلازمي داخل النواة مستدير وحدوده واضحة، و يزيدها وضوحاً الكروماتين الموجود بمحاذاة محيطها الخارجي. وبما أن الفجوات لا تتعدى محيط النواة، فان الكروماتين يشاهد خلف الفجوة. وأخيراً لا تساوي فجوة المحتويات داخل النواة ١٠٪ من المساحة السطحية الكلية للنواة، وهذا يساعد في

الجدول ١٠ ـ ٧
تشخيص السرطان الحليمي برشف الابرة الدقيقة

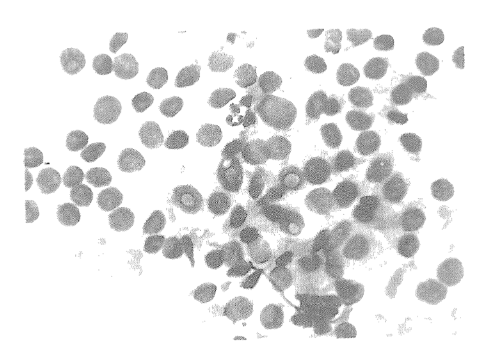
مظاهر أولية*	تكرار حدوثها التقريبي في السرطان الحليمي UCSF** (٪)	المجلات (٪)
١ ـ فجوات سيتو بلازمية داخل النواة مركز متناسق، و يصطبغ مثل السيتو بلازم المجاور، حدود واضحة مع زيادة الكروماتين خارجها، الكروماتين النووي يشاهد تحت الفجوة	٩٢	٨٥
٢ ـ خـلايا زيادة الحجم النووي حدود سيتو بلازمية واضحة تماماً زيادة الكثافة السيتو بلازمية تعدد الشكل النووي	٨٩	٩٠
٣ ـ النتوءات الحليمية papillary fronds تشعبات arborization غطاء ظهاري epithelial covering سدى زجاجي hyalinized stroma حول الأوعية الدموية المركزية.	٩٢	٨٠

* يجب أخذ السرطان الحليمي دائماً في الاعتبار قبل وضع التشخيص النهائي للورم الجريبي والعقيدة الدرقية الحميدة المتنكسة والخلوية، والتهاب الدرقية المزمن.

** University of California, San Francisco.

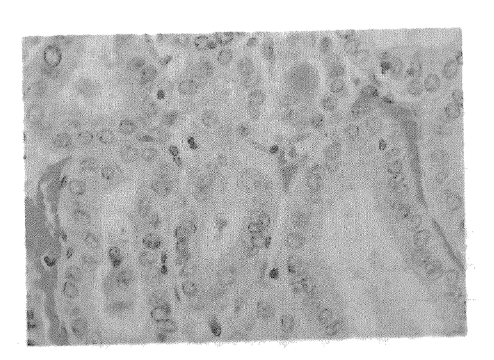
تمييزها عن الفجوة غير الخاصة.

ولقد تم وصف المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة في أورام خلية هيرتل والأورام الجريبية في الكتابات القديمة [١٢،٣٢،٤٣،٤٤]. الا أن معرفتنا المعاصرة لشكلي السرطان الحليمي شبيه خلية هيرتل (الخلية الورمية) والجريبي، ربما جعلت بعض هذه الدلالات القديمة التي تقول بأن المحتويات السيتوبلازمية ليست خاصة بالسرطان الحليمي غير صحيحة على الأقل. وحسب خبرتنا، كانت المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة، وكما تم تعريفها بدقة، مرتبطة بالسرطان الحليمي في كل الحالات تقريباً. ومع ذلك فاننا



الشكل ١٠ ـ ٤٦

سرطان حليمي. يوجد في الوسط تقريباً أربعة محتو يات سيتو بلازمية داخل النواة، نموذجية ومكتملة التكو ين، تبدو كدوائر من المادة السيتو بلازمية داخل لب النواة يحوطها غشاء نووي واضح. (صبغة رايت).

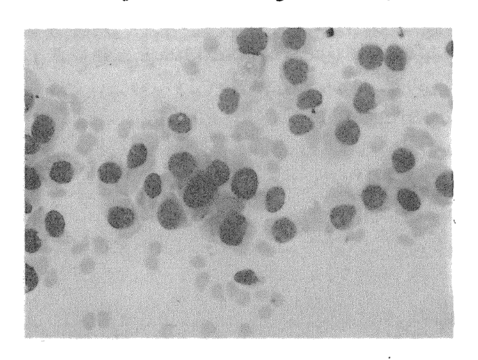


الشكل ١٠ ـ ٤٧

سرطان حليمي. هذا المقطع من منطقة جريبية في سرطان حليمي و يبين المحتو يات السيتو بلازمية داخل النواة، الموضحة في خزعة رشف الابرة الدقيقة (الشكل ١٠ـ٤٦). لاحظ الخصائص الانصباغية للمحتو يات التي تماثل خصائص السيتو بلازم المجاور. (مقطع H and E).

فحصنا مؤخراً رشافات من مريضين بدراقين متعددي العقيدات، وقد تعرضا لتشعيع الرأس والرقبة في طفولتهما؛ فأظهرت بعض النوى المرتشفة محتويات سيتوبلازمية داخل النواة مكتملة الشكل، ولكنه لم توجد أية مظاهر أخرى للسرطان الحليمي برشف الابرة الدقيقة، ولم يكن هناك ورم في عينة الاستئصال الدرقي عند أي من المريضين. لذلك نستنتج أن التشعيع في أثناء الطفولة يسبب تكوين المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة مما يحد من استعمالها كمعيار قاطع على وجود السرطان الحليمي، ولكنها تبقى معياراً أولياً كبيراً. كما أننا لاحظنا في حالات نادرة أيضاً هذه المحتويات في الغدومات الجريبية الصغرية وأورام الخلية الورمية **oncocytic tumours**.

ومن الظواهر الأولية الأخرى لرشف الابرة الدقيقة من السرطان الحليمي، الحدود الخلوية الواضحة جداً، إضافة الى زيادة حجم النوى، وزيادة نسبة النواة الى السيتوبلازم، والكثافة السيتوبلازمية (الشكل ١٠ ــ ٤٨) [٥٦،٣٢]. وفي حالات نادرة تقرب كثافة



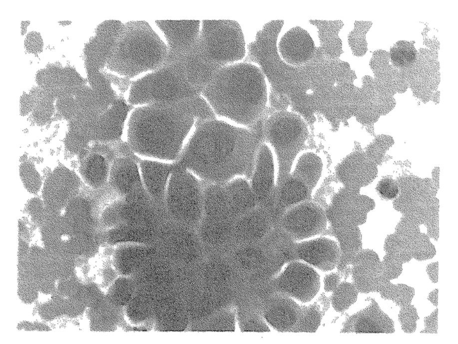
الشكل ١٠ ــ ٤٨

مشاهدات خلوية نموذجية، وهي مفتاح تشخيص السرطان الحليمي، وتشمل زيادة الحجم النووي بالمقارنة مع حجم الكريات الحمراء المجاورة، والسيتوبلازم القليل نسبياً، والحدود السيتوبلازمية الواضحة، والمحتويات السيتوبلازمية داخل النواة. (صبغة رايت).

السيتوبلازم من كثافة الخلايا المتوسطة mesothelial والخلايا العنقية المتحولة metaplastic cervical cells (الشكل ١٠ ــ ٤٩). وغالباً ما توجد مثل هذه الخلايا على قمة النتوءات الحليمية (الشكل ١٠ ــ ٥٠)، أو تعوم منفردة في الفراغات الكيسية بمحاذاة النتوءات (الشكل ١٠ ــ ٥١). ومن الممكن أن تبدي حالات فردية من أورام خلية هيرتل والأورام الجريبية وأورام درقية حميدة معينة، بعض هذه الظواهر، الا أنها عندما تكون مكتملة التطور وتحدث بمعظم الخلايا في التجمع نفسه، فانها تشير بقوة الى السرطان الحليمي.

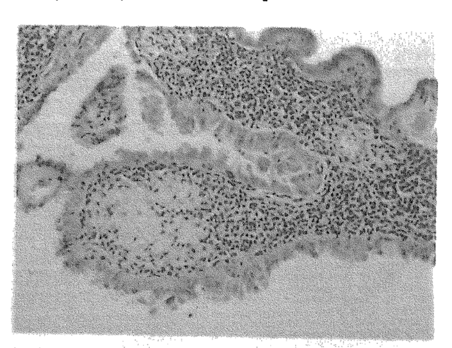
وآخر معيار أولي للسرطان الحليمي هو النتوءات الحليمية، التي تعرف بتكوينها المتشعب والمعقد، والتي لها لب وعائي دموي تحيط به منطقة صافية من النسيج الضام الزجاجي hyaline connective tissue، ومغطى بطبقة واحدة أو أكثر من النسيج الظهاري (الأشكال ١٠ ــ ٥٢ الى ١٠ ــ ٥٤). ان هذا التكوين الحليمي في الدرقية ليس بالضرورة ناشئاً عن السرطان الحليمي، بل يمكن أن ينشأ من نتوءات حميدة متنسجة ومتشعبة في الفراغ الكيسي في الدرقية المتعددة العقيدات وفي التهاب الدرقية المزمن ومرض جريفز (الشكلان ١٠ ــ ٥٥ و١٠ ــ ٥٦). وتكون النتوءات الحليمية نادرة وغير معقدة في الحالة الأولى، كما يبدو شكلها الهندسي غير منفصل عن التغيرات المتكيسة والمنتكسة. وبالمقابل، فان بامكان النتوءات في التهاب الدرقية المزمن ومرض جريفز أن تكون متعددة ومعقدة تماماً. ويمكن تحاشي وضع التشخيص الايجابي الخاطىء بكسب الخبرة، وبملاحظة غياب معايير السرطان الحليمي الأولية والثانوية الأخرى. كما أن السدى المتصلب sclerotic stroma داخل النتوءات، الذي يختص كثيراً بالسرطان، لا يوجد في فرط التنسج هذا.

ان المعايير الثانوية لتشخيص السرطان الحليمي برشف الابرة الدقيقة ملخصة في الجدول ١٠ ــ ٨. ان البلورات المتكلسة النموذجية ذات الصفائح المتعددة الشكل (١٠ ــ ٥٧) التي تدعى الأجسام الرملية psammoma bodies شائعة في السرطان الحليمي (الشكل ١٠ ــ ٥٨). وتعتمد خصائصها الاصطباغية بشدة إما على استعمال صبغة بابانيقولا أو صبغة رايت، ويجب تمييزها عن البلورات غير الرملية (الشكل ١٠ ــ ٥٩). ولا تقتصر الأجسام الرملية على تشخيص السرطان الحليمي فحسب، لأنها يمكن أن تشاهد في



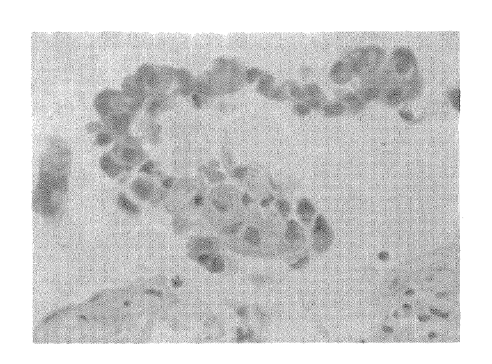
الشكل ١٠ ـ ٤٩

سرطان حليمي، خلايا متحولة metaplastic cells. يبين سيتو بلازم هذه الخلايا الكثافة والحبيبية الدقيقة والحدود الخلوية الواضحة جيداً، وهي خصائص خلايا داخل العنق المتحولة endocervical metaplastic. وتمثل هذه التغيرات مظاهر ثانوية مهمة للسرطان الحليمي. وتعزز المحتويات السيتو بلازمية داخل النواة، المبينة في الوسط، هذه المشاهدات. (صبغة رايت).



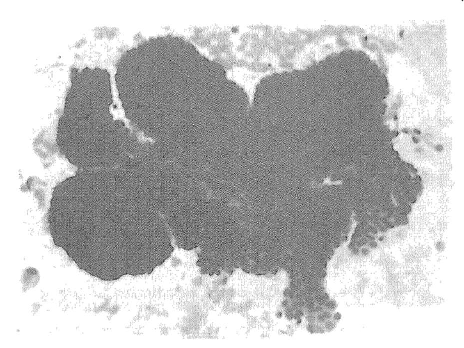
الشكل ١٠ ـ ٥٠

سرطان حليمي، نتوء حليمي papillary frond. بالرغم من أن بطانة النتوء الحليمي تبدو أحياناً مثل الصفيحة (كما هو مبين في الزاوية العلوية اليمنى)، فان هناك مناطق بؤرية فيها خلايا متنسجة. وربما كانت مثل هذه المناطق منشأ للخلايا المتحولة الموصوفة سابقاً. (مقطع H and E).



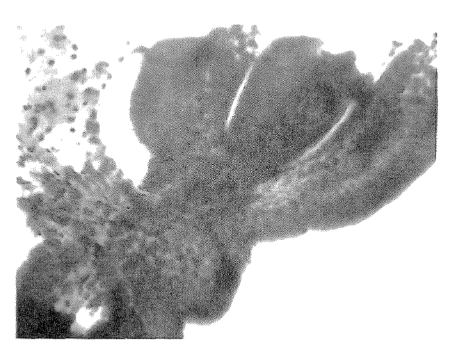
الشكل ١٠ ـ ٥١

سرطان حليمي، خلايا متحولة. توجد خلايا ذات سيتو بلازم مستدير وحدود خلو ية واضحة بجوار جدار الكيس. هذا هو الشكل النسيجي الذي يعادل الخلايا المتحولة في رشف الابرة الدقيقة. (مقطع H and E).



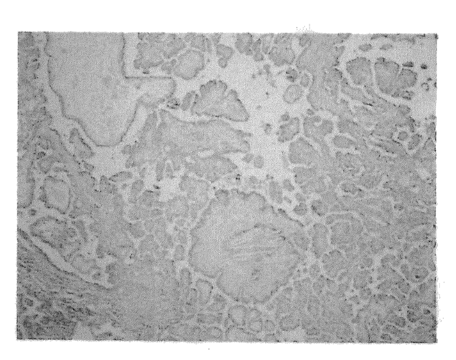
الشكل ١٠ ـ ٥٢

سرطان حليمي، نتوء حليمي. وهو تركيب متشعب له أبعاد ثلاثة و يظهر ككريات منتفخة تتصل في لب ليفي وعائي مركزي (صبغة رايت).



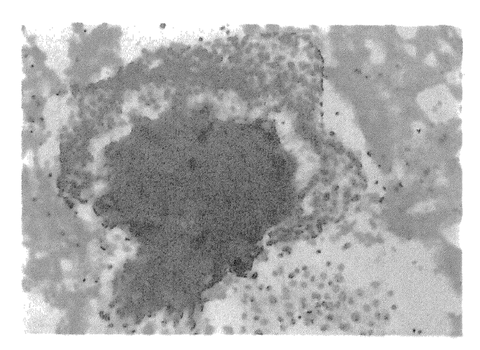
الشكل ١٠ ـ ٥٣

سرطان حليمي، نتوء حليمي. فروع من المظاهر المتشعبة للنتوءات تتضح إلى اليمين والوسط، كما يوجد وعاء دموي مركزي إلى اليسار. والنسيج الظهاري ذو الانصباغ الشديد يلقي الضوء على اللب الليفي الوعائي ذي الانصباغ القليل. (صبغة بابا نيقولا).



الشكل ١٠ ـ ٥٤

التركيبات المتشعبة المكونة للنتوء الحليمي (انظر الشكلين ١٠ ـ ٥٢ و ١٠ ـ ٥٣) موجودة في هذا المقطع النسيجي. لاحظ التصلب السدوي والشقوق الكوليستيرولية المركزية (مقطع H and E).



الشكل ١٠ ـ ٥٥

نـتـوء مـتـنـسج حميد benign hyperplastic frond. بالرغم من أن هذا الجزء النسيجي ليس متشعباً تـمـامـاً، فـان مـظـاهره تشبه مظاهر النتوء، حيث يوجد له غطاء ظهاري على السطح، ولب مركزي من النسيج الليفي الذي يحتوي أوعية دمو ية بارزة. (صبغة رايت).



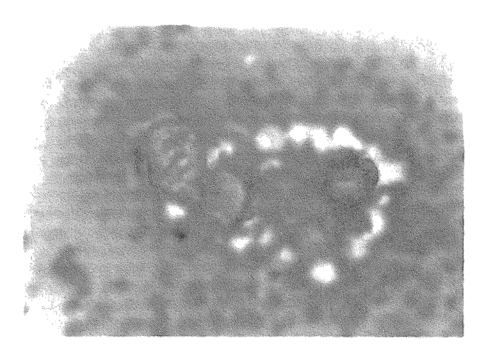
الشكل ١٠ ـ ٥٦

نـتـوء متنسج حميد. توجد نتوءات حليمية متنسجة حميدة فوق الحاجز الليفي المركزي وتحته في بركة من المادة الغروانية الوفيرة، وهذا يشبه ما شوهد في الشكل ١٠ ـ٥٥. (مقطع H and E).

الجدول ١٠ ـ ٨
تشخيص السرطان الحليمي برشف الابرة الدقيقة

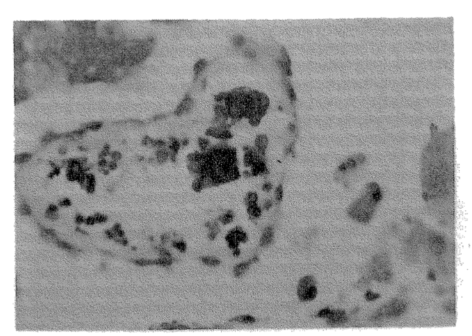
مظاهر ثانو ية برشف الابرة الدقيقة	تكرار حدوثها في السرطان الحليمي UCSF*	المجلات
١ ـ أجسام رملية Psammoma bodies لا تنصبغ بداية بطريقة رايت ولكن الصبغة تتجمع على حدود البلورات لونها أزرق أو ضارب الى الحمرة بصبغة بابا نيقولا	٣٦	١٥
٢ ـ فجوات سيتوبلازمية محجزة فجوات صغيرة ومتسقة حدود مميزة بين الفجوات تتجمع بالقرب من النواة	٦٤	ليست متوافرة
٣ ـ خلايا عملاقة متعددة النوى وضخمة أكثر من ٥٠ نواة سيتو بلازم وفير متموج (يشبه السحاب في الريح الشديد)	٥٠	١٠
٤ ـ العلكة الغروانية «bubblegum» colloid متبدلة اللون ومثل الحبل بصبغة رايت	١٤	٢٠
٥ ـ صفائح ورمية Tumour sheets طبقة واحدة من خلايا متسقة بشكل غير معقول تطابق نووي ماكر أخاديد نوو ية خيطية أطراف منفرة للصفائح	٣٦	٦٨

* University of California, San Francisco.



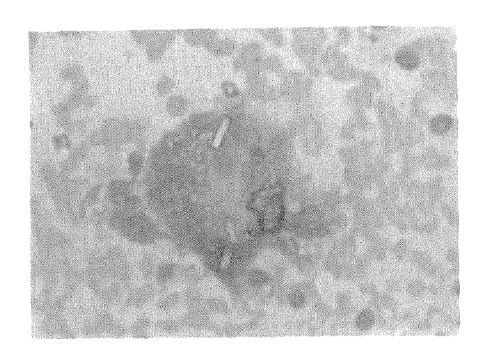
الشكل ١٠ ـ ٥٧

سرطان حليمي، أجسام رملية psammoma bodies. تبرز التركيبات البلورية للأجسام الرملية خارج مدى الرؤية الواضحة للخلايا في أرضية العينة. الكتل المتحجرة المتعددة الطبقات التي تكون الجسم الرملي تظهر في الوسط والى اليسار. وتتجمع الصبغة، بصورة خاصة، حول البلورات، فيزداد وضوح الدوائر حول البلورة المركزية. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ ـ ٥٨

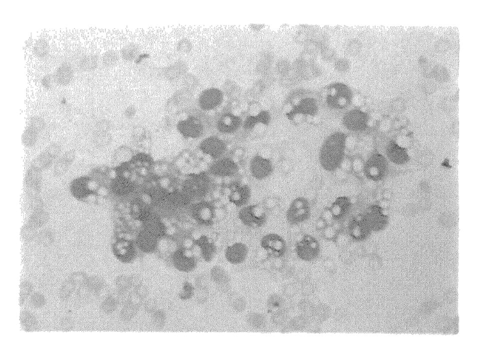
سرطان حليمي، نتوء يحتوي جسماً بلورياً. يظهر داخل اللب الليفي الوعائي المركزي لهذا النتوء الحليمي جسم متكلس متعدد الطبقات، الجسم الرملي. وباستعمال صبغة الهيماتوكسيلين، يصطبغ الأساس البلوري باللون الأحمر الضارب الى الزرقة (مقطع H and E).



الشكل ١٠ ـ ٥٩

خلايا بلعمية مع بلورات ليست أجساماً رملية macrophages with nonpsammomatous crystals. بقايا بلورية غير متشكلة الى اليمين ومادة بلورية مستطيلة، غالباً تكـون أوكزلات الكالسيوم، تظهر داخل خلية بلعمية حميدة. (صبغة رايت).

تجويف الجريبات الحميدة والدرقيات المتنسجة وفي أورام خلية هيرتل[٢،٣٧،٤٠]. ومن مظاهر السرطان الحليمي الأخرى، الفجوة السيتوبلازمية المحجزة septate cytoplasmic vacuole (الشكل ١٠ـ٦٠)، التي تصطبغ بسهولة بصبغة رايت في شرائح رشف الابرة الدقيقة. ومن الغريب أن هذه الفجوات لا تشاهد في الشرائح النسيجية المرضية إلا فيما ندر، ولكنها تميز بسهولة إذا تم البحث عنها بصورة خاصة. وتتميز الفجوات المنفصلة عن الفجوات البلعمية phagocytic vacuoles والفجوات السيتوبلازمية المتنكسة غير الخاصة nonspecific vacuoles بحجمها المنتظم وحدوثها في تجمعات مثل عناقيد العنب وحدودها الواضحة جداً بين الفجوات المنفردة وبوجودها بمحاذاة الجدار النووي. والخلايا التي تحتوي على الفجوات المحجزة مستديرة ولها سيتوبلازم كثيف وتحدث في مجموعات، ويوجد عادة عدد قليل منها في الشريحة الواحدة. وغالباً يكون المظهر النسيجي المرادف لها، هو مجموعات الخلايا المستديرة التي لها

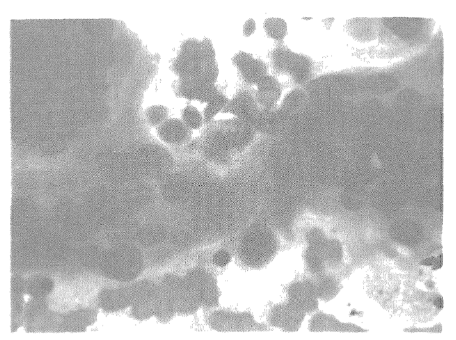


الشكل ١٠ ـ ٦٠

سرطان حليمي، فجوات محجزة septate vacuoles. فجوات صغيرة تبدو متسقة، ومنفصلة تماما بعضها عن بعض بحواجز محددة جيدا، وتشكل مظهراً ثانوياً مهماً من مظاهر السرطان اللبي. (صبغة رايت).

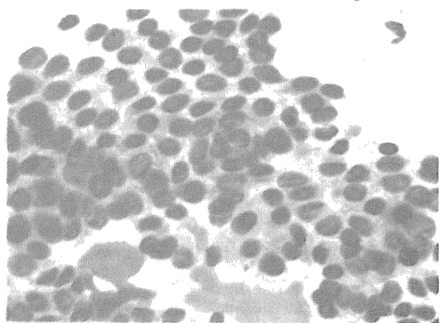
سيتوبلازم زهري أحمر، والتي تبدو أنها انفصلت من قمم النتوءات الحليمية إلى داخل الفراغ الكيسي كما تم وصفه سابقاً (الشكلان ١٠ـ٥٠ و١٠ـ٥١).

وبالرغم من امكانية وجود الخلايا العملاقة في مختلف العقيدات الدرقية الحميدة، فان وجود خلايا عملاقة ضخمة جداً، تحتوي على ٥٠ نواة أو أكثر وعلى سيتوبلازم وفير ومتموج مثل الغيوم (الشكل ١٠ ــ ٦١)، مظهر ثانوي آخر للسرطان الحليمي. وتوجد أيضاً مادة غروانية على شكل حبل أو قضيب، وصفها لوهاجن وسورينجن Lowhagen and Sorengen [٣٢]، وتصطبغ باللون الزهري الأحمر بكثافة تلفت النظر اذا استعملت صبغة رايت. وتشبه هذه المادة الغروانية العلكة الفقاعية التي تم شدها يدوياً. وأخيراً، إن أول ما يدل على أن العقيدة الخلوية الدرقية التي تبدو حميدة، هي في الحقيقة سرطان حليمي متمايز جداً، هو وجود صفائح من النوى الرقيقة والمنتظمة، التي تبدي تغيرات طفيفة، أبرزها الجدار المنقر وليس الأملس، وأن النوى تتطابق قليلا بدل أن تشكل صفوفاً أو أعمدة وأن النواة الوحيدة لها أيكة نووية مخططة و باهتة ولكنها واضحة (الشكل ١٠ ــ ٦٢) وتشبه أورام المبايض الحبيبية ovarian granulosa tumours.



الشكل ١٠ ـ ٦١

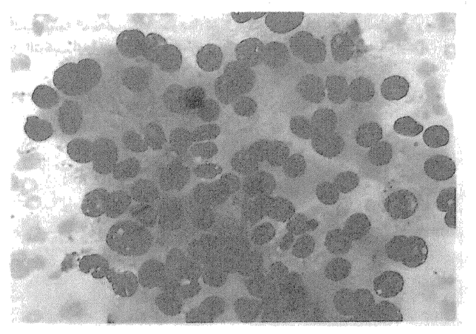
سرطان لبي، خلايا مخلوية عملاقة متعددة النوى sycytial multinucleated giant-cells. بالرغم من أن الخلية العملاقة النموذجية ليست خاصة تماماً، فان الخلايا المخلو ية العملاقة متعددة النوى الكبيرة والتي تشبه السحاب، كما تبدو هنا، تشكل مظهراً ثانو ياً للسرطان الحليمي. و يمكن أن ترى هذه الخلايا داخل التركيب الجريبي للسرطان الحليمي (انظر الشكل ١٠ ـ ٤٧). (صبغة رايت).



الشكل ١٠ ـ ٦٢

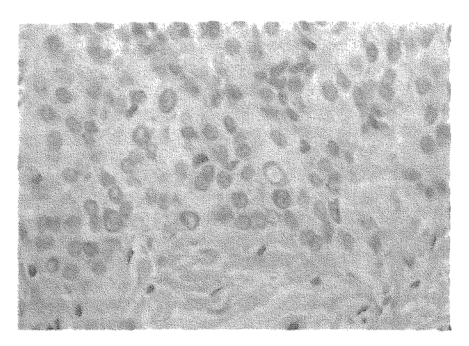
سرطان حليمي، مجموعات مثل الصفائح. يبدو للوهلة الأولى، في الوسط المظهر الهندسي المنسق من الصفوف والأعمدة الخاص بعقيدة درقية حميدة. الا أن هناك تراصاً نوو ياً في الوسط والى اليسار. و بفحص هذه النوى فحصاً دقيقاً، يرى فيها أخاديد نوو ية خيطية رقيقة. هذا الترتيب الخاص الذي يشبه الصحيفة هو مظهر ثانوي للسرطان الحليمي المتمايز جيداً. (صبغة رايت).

ويجب أن يكون واضحاً أن هذه المعايير المعقدة لرشف الابرة الدقيقة من السرطان الحليمي، كجميع أنواع أورام الدرقية الأخرى، تحتاج بالفعل الى قراءة من قبل المتمرسين لأنه لا يمكن تحويل المعايير النسيجية المرضية التقليدية الى معايير خلوية بشكل موثوق دائماً. ان الفهم الواضح للمعايير الأولية والثانوية لتشخيص رشف الابرة الدقيقة من السرطان الحليمي يساعد اختصاصي الأمراض الخلوية على تمييز كلا شكلي السرطان الحليمي، ذي الخلية الورمية (خلية هيرتل) (الشكلان ١٠ ــ ٦٣ و ١٠ ــ ٦٤) والجريبي (١٠ ــ ٤٠). ومن الممكن أن يخفي التمايز الواضح الخلوي الورمي oncocytic والجريبي الموجود في رشافات هذه الأورام، مظاهر السرطان الحليمي الأكثر ندرة وخداعاً، الا اذا تم البحث عنها بصورة خاصة في المادة ذات النوع الممتاز، التي يتم الحصول عليها من موقع واحد أو موقعين من الورم.



الشكل ١٠ ـ ٦٣

سرطان حليمي، نوع الخلية الورمية oncocytic. المظهر الجريبي الصغري العام، إضافة إلى المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة، قد تشير الى نوع جريبي من السرطان الحليمي. ولكن السيتوبلازم الوفير والحبيبي يوحي، عند الفحص الدقيق، بعنصر من تمايز الخلية الورمية داخل السرطان الحليمي. (صبغة رايت).

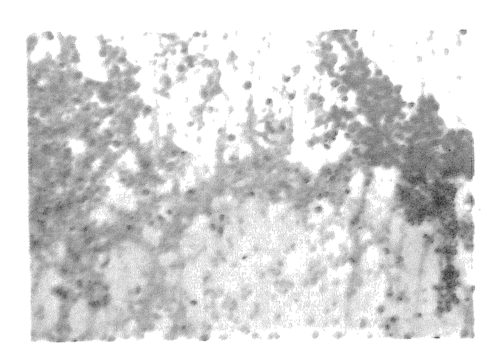


الشكل ١٠ ـ ٦٤

سرطان حليمي، نوع الخلية الورمية oncocytic. بالرغم من أن هذا الورم هو نموذج للسرطان الحليمي، فان هناك زيادة عامة في حجم السيتو بلازم إضافة الى الانصباغ الحبيبي الكثيف. كما توجد أيضاً محتو يات سيتوبلازمية داخل النواة تبين بوضوح مظاهر السيتو بلازم. (مقطع H and E).

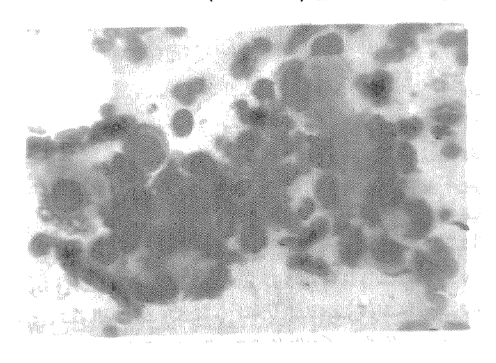
السرطان قليل التمايز Poorly differentiated carcinoma

إن رشافات السرطانات قليلة التمايز متباينة في شكلها الهندسي والخلوي. فهي تفتقر الى المظهر النووي الرقيق الموجود في السرطان الجريبي المتمايز جداً والأ ورام الجريبية، وتفتقر أيضاً الى الكشم التام total anaplasia في السرطانين اللامتمايزين ذوي الخلية الكبيرة والخلية الصغيرة (الشكل ١٠ ــ ٦٥). و يشمل الدليل على التمايز الجريبي وجود بؤرات من الجريبات الغروانية، المتباينة الأشكال يمكن التعرف اليها في خلفية العينة (الشكل ١٠ ــ ٦٦)، وهي تتكون من خلايا أكبر بكثير ذات اختلافات نوو ية أكثر من تلك الموجودة في النمط الجريبي الصغري الذي تم ذكره سابقاً (الشكل ١٠ ــ ٦٧). وفي مناطق أخرى، تبدو التجمعات الكثيفة من الخلايا الشاذة بصورة واضحة، التي توجد حول الأ وعية الدمو ية، شبيهة بالنتوءات التي تفتقر الى التشكل. وان المظاهر النوو ية الغريبة والخلفية الكثيرة النخر التي ترتبط بالسرطان الكشمي anaplastic ليست موجودة. وأكثر تشخيص تفريقي يجب أخذه بعين الاعتبار هو السرطان النقيلي في الدرقية نفسها أو في عقدة ليمفاو ية تقع فوقها. وبما أن النقيلات الواضحة سريرياً في الدرقية، تنزع نحو الحدوث في



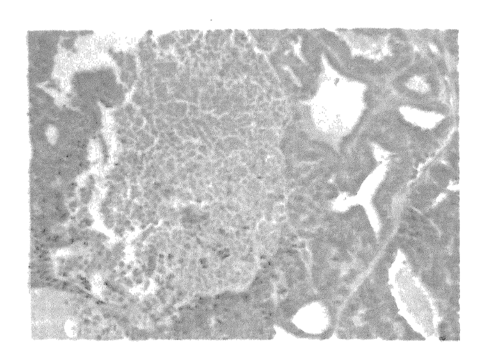
الشكل ١٠ ـ ٦٥

سرطان جريبي قليل التمايز. في هذا الورم القليل التمايز، توجد بقايا نخرية necrotic debris الى اليسار وخلايا قليلة التمايز الى اليمين. (صبغة بابانيقولا).



الشكل ١٠ ـ ٦٦

سرطان جريبي قليل التمايز. إضافة الى البقايا النخرية، يبين السرطان الجريبي قليل التمايز المظاهر الخلو ية والنوو ية النموذجية ذات الدرجة المتقدمة، والتي تشمل تغير النسبة النوو ية الخلو ية، وقلة الصبغة. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ ـ ٦٧

سرطان جريبي قليل التمايز. مقطع نسيجي يبين ورماً بداخله نخر مركزي. (مقطع H and E).

مرحلة متقدمة فقط من المرض النقيلي، فان اعادة النظر في التاريخ المرضي، وفحص المريض جسدياً، والاطلاع على سجله الطبي، تمكننا من معرفة السرطان على أنه نقيلي، و يأتي عادة من ورم أولي في الكلية أو الثدي أو الرئة.

ولقد قمنا بتشخيص أربعة سرطانات قليلة التمايز فقط، من بين ما يزيد على ١٥٠٠ خزعة رشف ابرة دقيقة من الدرقية. وكانت هذه الأورام مختلفة جداً عن الأورام الجريبية العادية والسرطانات الحليمية والسرطانات الكشمية بحيث لم يكن تشخيصها صعباً. وقد تم تشخيصها سرطانات جريبية قليلة التمايز بالفحص النسيجي المرضي. وقد توفي مريض واحد خلال السنة الأولى من التشخيص، وعاش آخران أكثر من عام واحد الى الآن، وشخص المريض الرابع في الفترة الأخيرة فقط.

السرطان اللبي Medullary carcinoma

تشمل معايير تشخيص السرطان اللبي الآتي:

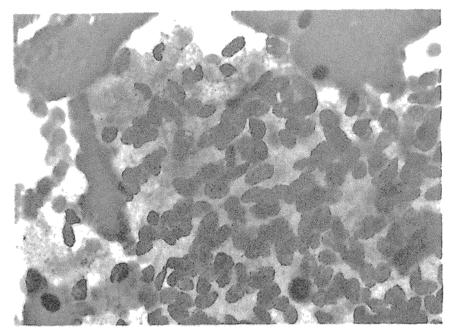
١. نوعي الخليتين المغزلية والظهارانية epithelioid.
٢. خلية عملاقة كبيرة لها ٢ ـ ٥ نوى كبيرة ونو يات غنية بالكروماتين.

٣. محتويات سيتوبلازمية داخل النواة intranuclear cytoplasmic inclusions
٤. حبيبات متعددة دقيقة وحمراء باستعمال صبغة رايت Wright (ليست موجودة باستعمال صبغة بابانيقولا).
٥. سدى نشوانياً amyloid stroma أزرق بصبغة رايت و «تفاحياً أحمر» بصبغة بابا نيقولا، أو «تفاحياً أخضر» عند استقطاب الشريحات المثبتة بالكحول والمصبوغة بكونغو أحمر.

وتتألف الرشافات من هذه الأورام بصورة نموذجية من مزيج من الخلايا المغزلية (الشكل ١٠ ــ ٦٨)، فيها سيتوبلازم ذو قطبين وخلايا ظهارانية epithelioid لها سيتوبلازم مستدير أملس. ويمكن التعرف الى هذه الخلايا في الشرائح النسيجية المرضية لهذه الأورام. وتحتفظ معظم الخلايا بتماسكها الداخلي، وتشكل تجمعات قليلة الترابط، برغم وجود خلايا متناثرة بشكل كبير (الشكل ١٠ ــ ٦٩). وتبرز الخلية العملاقة في السرطان اللبي بحجم ملفت للانتباه بالمقارنة مع الخلايا المغزلية والظهارانية (الشكل ١٠ ــ ٧٠). وبالرغم من أن نمط الكروماتين باستعمال صبغة رايت ليس خاصاً نسبياً، فان أجزاء الكروماتين الممتلئة باستعمال صبغة بابا نيقولا تماثل الكروماتين الذي يشبه السرطانوي carcinoid like، الذي يمكن التعرف اليه في الشرائح النسيجية الروتينية للسرطان اللبي (١٠ ــ ٧١). وكثيراً ما توجد المحتويات السيتوبلازمية داخل النوى في الخلايا العملاقة أو في الخلايا الظهارانية. وأخيراً تتضح الحبيبات السيتوبلازمية الحمراء والدقيقة والمتعددة باستعمال صبغة رايت، وغالباً تتجمع بمحاذاة النواة (الشكل ١٠ ــ ٧٢).

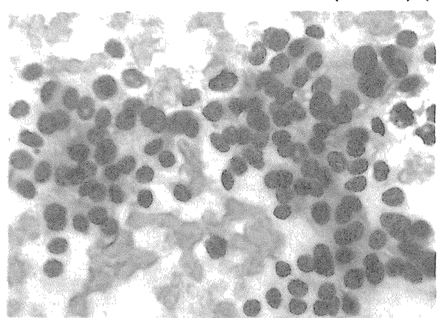
و بالرغم من أن هذه الحبيبات الحمراء التي تشاهد في رشافة الدرقية، تشاهد غالباً في السرطان اللبي، فقد شوهدت أيضاً في الغدومات الجريبية والسرطانات الجريبية وفي السرطانات الكشمية ذات الخلية الكبيرة. وبمعرفة الوصف النسيجي المرضي الحديث لشكلي السرطان اللبي الجريبي والكشمي، فان بعض هذه الاستثناءات المزعومة هي في الحقيقة أشكال من السرطان اللبي. وعلى أية حال فاننا عملياً نعد الورم الخلوي الذي يمتلك هذه الحبيبات المميزة، سرطاناً لبياً حتى يثبت العكس بالدراسات الكيميائية الحيوية والاستئصال الجراحي [٣١،٣٣،٤٨].

و بالرغم من أن السدى stroma الغني بالمادة النشوانية amyloid هو أحد المعايير



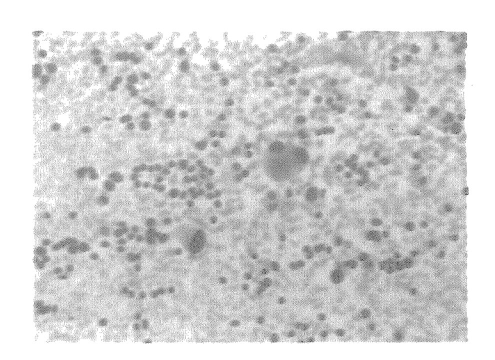
الشكل ١٠ ـ ٦٨

سرطان لبي، نوع الخلية المغزلية. النوى مستطيلة بعض الشيء ومتموجة قليلا في مظهرها. السيتو بلازم مخلوي syncytial ولا يظهر بوضوح. الحبيبية الى الأعلى والى الجوانب تمثل صفيحات platelets مكتظة و يجب ألا تخلط بالحبيبات السيتو بلازمية الحمراء المهمة جداً في تشخيص السرطان اللبي (انظر الشكل ١٠ ـ ٧٢). (صبغة رايت).



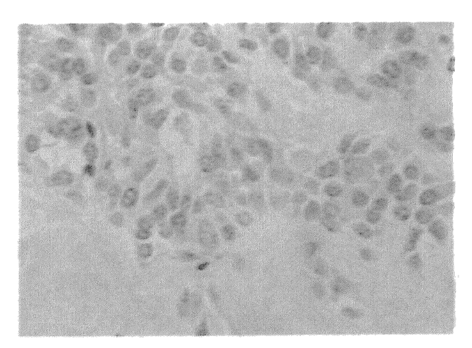
الشكل ١٠ ـ ٦٩

سرطان لبي. من الممكن أن يوحي المظهر التربيقي والجريبي الصغري لهذه المجموعة الخلوية بنوع جريبي لسرطان حليمي. إلا أن غياب المظاهر الأخرى للسرطان الحليمي، و وجود التغيرات البارزة في الحجم النووي الى الأعلى واليسار، إضافة الى مظاهر أخرى في أماكن مختلفة من المسحة (انظر الشكلين ١٠ ـ ٧٠ و ١٠ ـ ٧٢)، توجب أخذ السرطان اللبي في الاعتبار عند التشخيص. (صبغة رايت).



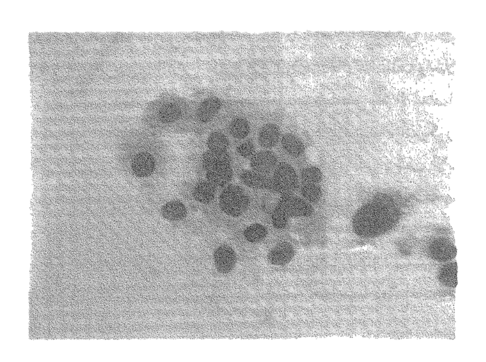
الشكل ١٠ ـ ٧٠

سرطان لبيء خلايا عملاقة. تبرز الخلايا العملاقة بسيتو بلازمها الحبيبي الوفير، بالمقارنة مع خلفية خلو ية لها سيتو بلازم قليل. هذا التباين مهم في تشخيص السرطان اللبي. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ ـ ٧١

سرطان لبي. مظاهر نموذجية للسرطان اللبي وتشمل خلايا لها كروماتين متسق المنظر وحبيبات كبيرة، وتشبه السرطانوي carcinoid في مناطق أخرى من الجسم. لا تشاهد الحبيبية الحمراء التي تشاهد في صبغة رايت، في مقاطع H and E . إن السدى القليل التموج والمصبوغ بشدة، في أسفل الصورة، هو السدى النشواني amyloid stroma. (مقطع H and E).



الشكل ١٠ ـ ٧٢

سرطان لبي، خلايا ظهارانية epithelioid بداخلها حبيبات. هذه الخلايا الظهارانية لديها كمية متوسطة من السيتو بلازم، وحبيبات واضحة وصغيرة ومتسقة تنصبغ باللون الأحمر. تنحو هذه الحبيبات الى التجمع بمحاذاة النواة. (صبغة رايت).

الأساسية للسرطان اللبي، فان اختصاصي علم الأمراض الجراحية surgical pathologist يستطيع التعرف الى الأورام الدرقية المفتقرة الى المادة النشوانية، اعتماداً على الخلايا المغزلية الظهارانية epithelioid، والخلايا العملاقة والكروماتين الممتلىء «السرطانوي carcinoid» كما هو واضح في السرطان الحليمي. ومع ذلك، يساعد اكتشاف السدويات النشوانية amyloid stromata في التشخيص. وباستعمال صبغة بابا نيقولا، يكون لدى هذه الأجزاء من النسيج الضام مظهر متشمع، يصطبغ بشكل غير متجانس. ويمكن اعادة الصبغ بكونغو أحمر ليتم الاستقطاب باللون «التفاحي الأخضر» الخاص بالسدى النشواني. ومن ناحية ثانية، يصطبغ السدى باللون الأزرق الغامق بصبغة رايت. وأظهرت الدراسات في مختبرنا ودراسات الأستاذ لوهاجن في ستوكهولم، ان الاستقطاب المباشر لهذا السدى ينتج اللون «التفاحي الأحمر» الخاص، بالمقارنة مع المظهر الأزرق الضارب الى السواد للسدى غير النشواني [٤].

ويمكن للطبيب الذي ليست له دراية بالسرطان اللبي، أن يخطىء تشخيصه برشف

الابـرة الـدقيقة على أنه ورم جريبي صغري، بسبب كثرة الخلايا وتجمعاتها الكثيفة، أو على أنه سرطان قليل التمايز بسبب التباين الخلوي cellular pleomorphism والخلايا العملاقة الـغـريـبـة. ومن حسن الحظ، ان التشخيص في الحالتين سيتحقق بعد الاستئصال الجراحي بـالفحص النسيجي المرضي في أغلب الأحوال. ومن الأخطار المحتملة، أن يكرر اختصاصي علم الأمراض الباثولوجية خطأه اذا فشل في تشخيص السرطان اللبي برشف الابرة الدقيقة. فـالـفـشـل في مـعـرفـة وجـود الـسـرطـان اللبـي سيـؤخـــر عندئـــذ دراســة مستويـــات الـكـالـسيـتـونين، والميـتـانـفـريـنـــات البوليـــة urinary metanephrines، وحامــض المـنـديـلـيـــك الـفـانـيـلـلـــي vanillyl mandelic acid (VMA) لاستبعاد ورم القواتم pheochromocytoma، وقـد يـؤدي ذلـك الى مـعـالجـة جـراحـيـة دون المستوى المطلوب أو متأخرة.

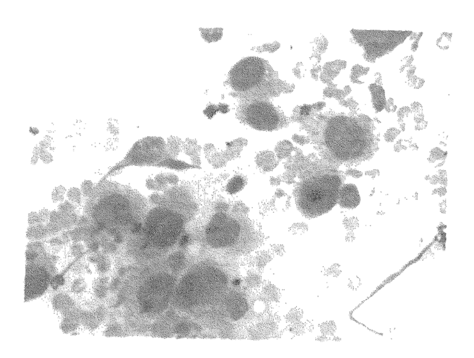
السرطان الكشمي ذو الخلية الكبيرة Large cell anaplastic carcinoma

ان رشـف الابـرة الدقيقة مناسب جداً لتشخيص السرطانات الكشمية ذات الخلية الـكـبـيـرة والـسـريع الانتشار سريرياً. و بالرغم من أن الخباثة واضحة في هذه الأورام عند الـفـحـص الـسـريري، فمن الممكن أن يخفي الالتهاب والنخر النزفي الواسع خلايا الورم في الرشـافـات، و بـذلـك تجـهـض محاولـة الـتشخيص برشف الابرة الدقيقة. ومع ذلك يسهل الـكـشـف عـن خـلايـا الورم عادة بسبب مظاهرها النوو ية الكشمية[٥٦]، التي تشبه سرطان الرئـة ذا الخـلـيـة الـكـشـمية الكبيرة. و يغلب وجود النويات التي تشبه الأجسام الضمنية inclusion bodies، ونمـط الـكـرومـاتين المـفـلـوق والـسـيتوبلازم الوفير في الأرضية النخرة (الشكل ١٠ ــ ٧٣).

ومـن الـضـروري تـوجـيـه ابرة الخزع لانتقاء العينة من محيط الورم وليس من المركز فـقـط، بـسـبـب الـنـزف والـنـخـر والالتهاب الواسع. واذا شكا مريض مسن من ورم كبير (> ٤ سم)، سـريـع الـنـمـو و يـسـبـب عسر الـبـلـع أو الاختناق، يجب على اختصاصي الأمراض الخلو ية ألا يشخص الورم على أنه سائل كيسي حميد دون خلايا خبيثة، كما يجب على المعالج السريري ألا يقبل بذلك.

الأورام الكشمية ذات الخلية الصغيرة Small cell anaplastic tumours

ان هـذه الأورام نـادرة وتـشـبـه الخـبـاثـات الأخرى ذات الخلية الصغيرة من كلتا



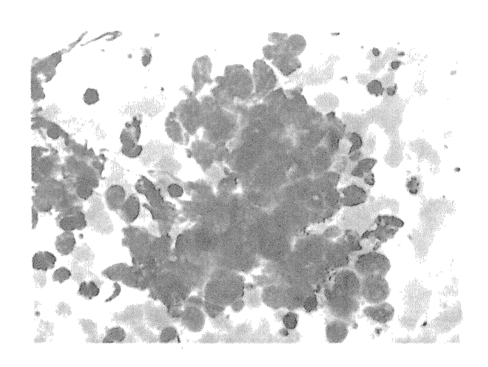
الشكل ١٠ ـ ٧٣

سرطان كشمي كبير الخلية large cell anaplastic carcinoma. في الخلفية المخففة بالدم، تشاهد خلايا سرطانية كبيرة جداً وغريبة وتظهر في صفائح صغيرة كخلايا منفردة. وكثيراً ما يحجب النخر والتخفيف بالدم التشخيص. (صبغة رايت).

الناحيتين الخلوية والنسيجية المرضية. وخلايا هذا الورم لها نوى غنية جداً بالكروماتين، قطرها ضعف قطر الخلايا الحمراء المحاذية. وان الكروماتين خشن، والنويات غير واضحة والسيتوبلازم قليل جداً أو معدوم (الشكلان ١٠ ــ ٧٤ و١٠ ــ ٧٥). وتضغط النوى بعضها بعضاً بشدة، وبذلك تشاهد بسهولة، كأسلاك طويلة من المادة النووية، تغطي الأرضية النخرة. وكثيراً ما تبدي هذه الأورام تماسكاً خلوياً ضعيفاً. وان نمط رشف الابرة الدقيقة هذا ليس خاصاً بهذه الأورام، اذ يشمل أيضاً احتمال وجود نقيلات رئوية من السرطان الكشمي ذي الخلية الصغيرة، أو ليمفوما قليل التمايز أو غرناً ذا خلية مستديرة round cell sarcoma.

ملخص SUMMARY

لقد ثبت أن رشف الابرة الدقيقة ذو جدوى اقتصادية وطريقة فعالة علاجياً في تشخيص الأورام الدرقية. وانه يعجل بالمعالجة الجراحية اذا دعت الحاجة الى ذلك،

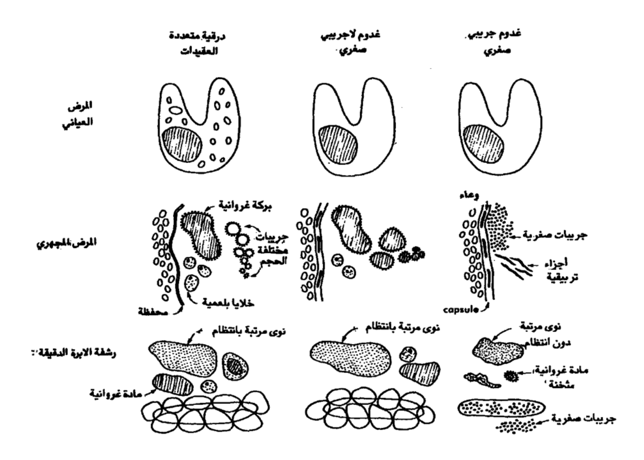


الشكل ١٠ ـ ٧٤

سرطان كشمي صغير الخلية small cell anaplastic carcinoma. نوى صغيرة وحولها سيتو بلازم لا يكاد يرى، يظهر تعفناً شديداً. هناك أجزاء من بقايا متنخرة في الخلفية. توازي هذه المشاهدات سرطان الخلية الصغيرة في أماكن أخرى في الجسم، مثل الرئة. (صبغة رايت).

و يستبعد الجراحة الدرقية اذا انخفضت نسبة الخباثة عند المرضى. والتشخيصات الايجابية الخاطئة الخبيثة ليست كثيرة (حوالي ٥٪). وللحصول على أحسن النتائج من رشف الابرة الدقيقة، يجب أن يتشاور المعالج السريري مع اختصاصي الأمراض الخلوية، وأن يدركا مخاطر وفوائد رشف الابرة الدقيقة، ومن الواضح أن ذلك يتحقق بوجود اختصاصي أمراض خلوية متمرس.

FNA and the Clinically Uninodular Thyroid



الشكل ١٠ ـ ٧٥

رشف الابرة الدقيقة في العقيدة الدرقية المنفردة بالفحص السريري. رسم يمثل عقيدة درقية حميدة مقابل سرطان جريبي.

المراجع

REFERENCES

1. Abele, J.S., et al.: Fine needle aspiration of palpable breast masses: a program for staged implementation, Arch. Surg. 118:859, 1983.

1a. Abele, J.S., et al.: Smearing techniques for the concentration of particles from FNA biopsies, Diagn. Cytopathol., 1984. (In press.)

1b. Batsakis, J.G.: Tumors of the head and neck: clinical and pathological considerations, ed. 2, Baltimore, 1979, Williams & Wilkins, p. 235.

2. Batsakis, J.G., Nishiyama, R.H., and Rich, C.R.: Microlithiasis (calcospherites) and carcinoma of the thyroid gland, Arch. Pathol. 69:493, 1960.

3. Berg, J.W., and Robbins, G.F.: A late look at the safety of aspiration biopsy, Cancer 15:826, 1962.

4. Berquist, T.H., et al.: Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion, Mayo Clin. Proc. 55:475, 1980.

5. Bonfiglio, T.A.: Cytopathologic determination of transthoracic fine-needle biopsies, New York, 1983, Masson Publishing USA, Inc., p. 16.

6. Boon, M.E., Lowhagen, T., and Willems, J.S.: Planimetric studies on fine needle aspirates from follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid, Acta Cytol. (Baltimore) 24:145, 1980.

7. Chen, K.T.K., and Rosai, J.: Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases, Am. J. Surg. Pathol. 1:122, 1977.

8. Christ, M.L., and Haja, J.: Intranuclear cytoplasmic inclusions (invaginations) in thyroid aspirations: frequency and specificity, Acta Cytol. (Baltimore) 23:327, 1979.
9. Chu, E., et al.: Study of cells in fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland, Acta Cytol. (Baltimore) 23:309, 1979.
10. Crile, G., and Hawk, W.A.: Aspiration biopsy of thyroid nodules, Surg. Gynecol. Obstet. 136:241, 1973.
11. Crockford, P.M., and Bain, G.O.: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid, Can. Med. Assoc. J. 110:1029, 1974.
12. Dickerson, G.R., Vickery, A.L., and Smith, S.B.: Papillary carcinoma of the thyroid oxyphil cell type: "clear cell" variant, Am. J. Surg. Pathol. 4:501, 1980.
13. Engzell, U., and Zajicek, J.: Aspiration biopsy of tumors of the neck, I. Aspiration biopsy and cytologic findings in 100 cases of congenital cysts, Acta Cytol. (Baltimore) 14:51, 1970.
14. Engzell, U., et al.: Aspiration biopsy of metastatic carcinoma in lymph nodes of the neck: a review of 1101 consecutive cases, Acta Otolaryngol. 72:138, 1971.
15. Engzell, U., et al.: Investigation of tumor spread in connection with aspiration biopsy, Acta Radiol. 10:38, 1971.
16. Evans, W.K., et al.: Fatal necrotizing pancreatitis following fine-needle aspiration biopsy of the pancreas, Radiology 141:61, 1981.
17. Frable, M.A., and Frable, W.J.: Thin needle aspiration biopsy of the thyroid gland, Laryngoscope 90:1619, 1980.
18. Goellner, J.R., and Johnston, D.A.: Cytology of cystic papillary carcinoma of the thyroid, Acta Cytol. (Baltimore) 26:797[Abs.], 1982.
19. Greenspan, F.S.: Thyroid nodules and thyroid cancer, West. J. Med. 121:359, 1974.
20. Hamburger, J.I., Miller, J.M., and Kini, S.R.: Clinical-pathological evaluation of thyroid nodules: handbook and atlas, ltd. ed., Southfield, Mich., 1979, Northland Thyroid Publishing Co.
21. Hazard, J.B., and Kenyon, R.: Atypical adenoma of the thyroid, Arch. Pathol. 58:554, 1954.
22. Kaminsky, D.B.: Aspiration biopsy for the community hospital, New York, 1981, Masson Publishing USA Inc.
23. Karlan, M.S., and White, I.L.: Needle biopsy of the thyroid: misguided reassurance, Contemp. Surg. 22:93, 1983.
24. Kini, S.R., Miller, J.M., and Hamburger, J.I.: Cytopathology of Hürthle cell lesions of the thyroid gland by fine needle aspiration, Acta Cytol. (Baltimore) 25:647, 1981.
25. Kini, S.R., Miller, J.M., and Hamburger, J.I.: Problems in the cytologic diagnoses of the "cold" thyroid nodule in patients with lymphocytic thyroiditis, Acta Cytol. (Baltimore) 25:506, 1981.
26. Kini, S.R., et al.: Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid by fine-needle aspiration, Acta Cytol. (Baltimore) 24:511, 1980.
27. Klinck, G.H., and Winship, T.: Psammoma bodies and thyroid cancer, Cancer 12:656, 1959.
28. Koss, L.G.: Editorial: thin needle aspiration biopsy, Acta Cytol. (Baltimore) 24:1, 1980.
29. Lang W., et al.: The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland, Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 385:125, 1980.
30. Linsk, J.A., and Franzen, S.: Clinical aspiration cytology, Philadelphia, 1983, J.B. Lippincott Co.
31. Ljungberg, O.: Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland with special regard to the demonstration of amyloid in smears of fine needle aspirates, Acta Cytol. (Baltimore) 16:253, 1972.
32. Lowhagen, T., and Sorengen, E.: Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear: a review of 60 cases, Acta Cytol. (Baltimore) 18:192, 1974.
33. Lowhagen, T., Willems, J.S., and Lundell, G.: Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer, World J. Surg. 5:61, 1981.
34. Lowhagen, T., et al.: Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant, Surg. Clin. North Am. 59:3, 1979.
35. Lundquist, A.: Fine needle aspiration biopsy of the liver: applications in clinical diagnosis and investigation, Acta Med. Scand. (Suppl.) 520:1, 1971.
36. Martin, H.E., and Ellis, E.B.: Biopsy by needle puncture and aspiration, Ann. Surg. 92:169, 1930.
37. McLoughlin, M.J., et al.: Fine needle aspiration of malignant lesions in and around the pancreas, Cancer 4:2413, 1978.
38. Meissner, W.A., and Warren, S.: Tumors of the thyroid gland. In Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 4, Washington, D.C., 1969, Armed Forces Institute of Pathology.
39. Miller, T.R., Abele, J.S., and Greenspan, F.S.: Fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules, West. J. Med. 134:198, 1981.
40. Patchefsky, A.S., and Hoch, W.S.: Psammoma bodies in diffuse toxic goiter, Am. J. Clin. Pathol. 57:551, 1972.
41. Rosai, J.: Ackerman's surgical pathology, St. Louis, 1981, The C.V. Mosby Co., p. 330.
42. Schnurer, L.B., and Widstrom, A.: Fine needle aspiration of the thyroid gland: a cytological comparison in cases of goiter, Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 87:224, 1978.
43. Sobel, H.J., Schwarz, R., and Marquet, E.: Nonviral nuclear inclusions, I. Cytoplasmic invaginations, Arch. Pathol. 87:179, 1969.
44. Soderstrom, N., and Biorklund, A.: Intranuclear cytoplasmic inclusions in some types of thyroid cancer, Acta Cytol. (Baltimore) 17:191, 1973.
45. Soderstrom, N., and Nilsson, G.: Cytologic diagnosis of thyrotoxicosis, Acta Med. Scand. 205:263, 1979.

46. Stauric, G.D., et al.: Early diagnosis and detection of clinically non-suspected thyroid neoplasia by the cytologic method: a critical review of 1536 aspiration biopsies, Cancer 45:540, 1980.

47. Stewart, F.W.: The diagnosis of tumors by aspiration, Am. J. Pathol. 9:801, 1933.

48. Tsuzaki, K., Tawaka, I., and Kotoh, K: Cytologic appearances of pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma occurring within a family, Acta Cytol. (Baltimore) 22:321, 1978.

49. Vander, J.B., Gaston, F.A., and Dawber, T.R.: Significance of solitary nontoxic thyroid nodules: final report of 15-year study, Ann. Intern. Med. 69:527, 1968.

50. Van Herle, A.J., et al.: The thyroid nodule, Ann. Intern. Med. 96:221, 1982.

51. von Schreebm, T., et al.: Renal adenocarcinoma: is there a risk of spreading tumor cells in diagnostic puncture? Scand. J. Urol. Nephrol. 1:270, 1967.

52. Wang, C., Vickery, A., and Maloog, F.: Needle biopsy of the thyroid, Surg. Gynecol. Obstet. 143:365, 1976.

53. Warren, S.: The significance of invasion of blood vessels in adenomas of the thyroid gland, Arch. Pathol. 11:255, 1931.

54. Webb, A.J.: Through a glass darkly (development of needle aspiration biopsy), Bristol Med. Chir. J. 89:59, 1973.

55. Wendell, R.G., and Evans, A.T.: Complications of punch biopsy of the prostate gland, J. Urol. 97:122, 1967.

56. Zajicek, J.: Aspiration biopsy cytology, I. Cytology of supradiaphragmatic organs, Monogr. Clin. Cytol. 4:1, 1974.

57. Zajicek, J.: Aspiration biopsy cytology, II. Cytology of infradiaphragmatic organs, Monogr. Clin. Cytol. 7:1979.

58. Zornoza, J., et al.: Fine needle aspiration biopsy of retroperitoneal lymph nodes and abdominal masses: an updated report, Radiology 125:87, 1977.



الفهرس

الفهرس

أ

ابيضاض الدم Leukemia، ١٧٥، ٢٥، ٢٥٢
أجسام رملية psammoama bodies، ٨٨، ١٠٤
تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٣٢، ٤٣٧، ٤٣٨
اجهاض، تلقائي Abortion, spontaneous، ١٨٨، ٢٧٦
أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP، ١٢، ٢١، ٢٣، ١١٥، ٢٣٧
أحادي يود التيروزين monoiodotyrosine، ١٤، ١٥، ١٦، ٢٠٦
اختبار تفريغ بيركلورات perchlorate، ١٤، ٣٥، ٣٠
اختبار تنبيه الموجهة الدرقية TSH stimulation test، ٤٣
اختبار حرمان الفوسفات phosphate deprivation test، ٢٧٤
اختبار قبط ت ٣ الراتنيني resin T3 uptake (RT3U) test، ٣١، ٣٧.
في تشخيص
فرط الدرقية، ١٥٥، ١٥٦، ١٦٢
قصور الدرقية، ٢١٧
في تقييم مريض الدراق، ٧٩ــ ٦٠
اختبار كبت ت ٣ T3 suppression test، ٤٣، ١٧٣
في تشخيص فرط الدرقية، ١٦٢
اختبار كبت الدرقية thyroid suppression test، ٤٣
اختبار كبت الهيدروكورتيزون suppression test hydrocortisone، ٢٦٧
اختبار محررة التيروتروبين TRH test ٤١، ١١٨، ١٦٢.
في تشخيص فرط الدرقية، ١٥٥، ١٥٦

في تشخيص قصور الدرقية، ٢١٩
في تقييم مريض الدراق، ٦٩، ٧١
اختبارات مهام الدرقية، ٢٨
في تشخيص
سرطان الدرقية اللبي، ١٣٣
فرط الدرقية، ١٥٥
قصور الدرقية، ١٩٨، ٢١٧ ــ ٢٢٢، ٢٢٦.
في تقييم مريض الدراق، ٦٨ ــ ٧٥
العوامل التي تؤثر عليها، ٣٨
أدريامايسين (دوكسوروبسين هيدروكلوريد) Adriamycin(doxorubicin)، ١٢١، ١٢٢، ١٣٧
أدوية
مسببة فرط كلس دموي، ٢٥١، ٢٥٧، ٢٥٨
منسقة هورمونات الدرقية، ٢٥، ٢٦
أدوية بدء التبنيج في استئصال الدرقية، ٣٤٠.
أدوية بيتا الأدرينالية B adrenergic drugs، ١٧٨
أدوية مضادة الدرقية Antithyroid drugs، ٢٥، ٧٨، ١٦٧
تسبب قصور الدرقية، ١٩٩، ٢٠٤
طريقة عملها، ١٦٨ ــ ١٦٩
مضاعفاتها، ١٦٩، ١٦٨، ١٧٢
في المريضات الحوامل، ١٨٨
في معالجة الفرط الدرقي، ١٦٧
نسبة الهدأة بعدها remission rate after، ١٧٠ ــ ١٧١
أديسون، مرض، أنظر تحت مرض
أدينواكانثوما، درقي Adinoacanthoma, thyroid، ١٠١
أدينيلات سيكليز Adenylate cyclase، ١١٥

أرجوكالسيفيرول، انظر فيتامين د
إرتشاح ليمفاوي lymphoid infiltration، ١٨١، ١٨٣، ٣٩٧
إرتشاح ليمفاوي خلوي lymphocytic infiltration، ٢٠٠ — ٢٠٤
استئصال برزخ isthmusectomy، ١٠٦، ٣٥٢، ٣٥٣.
استئصال درقي، ٣٤٢
اختيار المريض، ٨٤
بنج، ٣٤٠
تحضير قبل العملية، ١٠٨، ١٧٨
جزئي، ١٠٦
حمل، في أثناء، ١٨٨
دواعي الجراحة، ٧٩، ١٧٧
دون الكامل، ١٠٦، ١٧٧، ١٨١، ١٨٣، ١٨٧، ٢٠٣، ٢٠٤،
اختيار حجم الجزء الدرقي المتبقي، ١٩٤ — ٢٠١، ٢٢٥
طريقة اجرائه، ٣٤٢ — ٣٦٠
سبب قصور الدرقية، ١٩٩، ٢٠٣، ٢٠٤
شبه كامل، ١٠٦، ١٣٩
كامل، ١٠٦، ١٣٩، ١٨١، ٢١١
طريقة اجرائه، ٣٥٩
ضماد ضاغط يستعمل للجرح، ٢٩٩، ٣٠٠،
طريقة اجرائه، ٣٤٢ — ٣٦٠
مع تسليخ الرقبة، ٣٦٠ — ٣٦٤
مداه، ١٠٨
مضاعفاته، ١١٢، ١٩٩، ٢٠٣، ٢٠٤
معالجة بعد العملية، ١١٤

وضع المريض في أثناء العملية، ٣٤١
استـئصال درقي نصفي hemithyroidectomy ، انظر استئصال الفـص lobectomy استـئصال دريقي parathyroidectomy، ٢٣٤، ٢٤٢، ٢٤٤
في أثناء الحمل، ٢٨٣
اختيار المريض، ٢٧٦
دواعي الجراحة indication، ٢٨٣، ٣٣١
دون الكامل، ٢٨٩، ٣٢٠، ٣٢٩ــ ٣٣٣
تحضير قبل العملية، ٢٤٨، ٣٣٠ــ ٣٣١
ضماد ضاغط يستعمل للجرح، ٢٩٩، ٣٠٠
طريقة اجرائه، ٢٨٤ــ ٢٨٩، ٣٣٢ــ ٣٣٢
عناية بعد العملية، ٢٩٩ــ ٣٠٢، ٣٣٣ــ ٣٣٤
لفرط الدريقية
بدون أعراض asymptomatic، ٢٧١ ــ ٢٧٢
الأولي، ٢٨٣ ــ ٢٨٩
الثانوي، ٣٢٩ــ ٣٣٣
كامل، ٢٨٨، ٣٣١ ــ ٣٣٣
مضاعفاته، ٣٠٠ــ ٣٠٢، ٣٣٣ــ ٣٣٤
للوليد neonate، ٢٧٦
استئصال السعترية thymectomy، ٢٨٨، ٢٨٩، ٣٣٣، ٣٦٧،
استئصال غدة كظرية Adrenalectomy ، ١٤٩، ١٧٩، ٢٥٤
استئصال فص lobectomy، ١٠٦، ١٨٤، ٢٨٩، ٣٤٥
جزئي، ١٨٤، ٢٨٩
دون الكامل، ١٨٧
كلي، ١٨٧
استئصال كتلة lumpectomy، ١٠٦، ١٠٤
أستروجين، ٢٦، ٣٤، ١٥٦، ٢٣٨، ٢٥٢، ٢٥٨، ٢٦٨، ٣٢٨

اسهال، ١٤١، ٢١٦
أشكال (خلايا، نشاط) انقسامية mitotic figures، ٢٩٧
أص م، انظر أورام صماء متعددة MEN
أظافر بلامر Plummer's nails، ١٥٠
اعتلال جاما وحيد النسيلة حميد monoclonal gammopathy benign، ٢٥٠
اعتلال جريفز العيني Graves' ophthalmopathy، ٤٣، ١٦٥، ١٦٦، ١٦٧
اعتلال دموي Blood dyscrasias، ١٦٨
اعتلال عيني ophthalmopathy، ١٥٠، ١٥١
في مريض جريفز، ١٦٥
في مرض جريفز سوي الدرقية euthyroid، ١٦٥، ١٦٦، ١٦٧
اعتلال قرني شريطي band keratopathy، ٢٣٩، ٢٥٥، ٢٦٧، ٢٦٨
اعتلال معوي فاقد للبروتين protein losing nephritis، ٣٦،
اغتراس كلية renal transplant، ٣٢٠، ٣٣٠
افتراض مارين Marine's hypothesis، ٩٧
افراز هرمون الدرقية، ١٣، ٢٠٥ ــ ٢٠٧
أكتينومايسين د Actinomycin D، ١٢١
البيومين، ١٠، ١٦، ١٨، ٣٤، ٢٦١، ٢٦٥، ٢٧٤،
التهاب بنكرياس، ١٣٧، ٢٣٤، ٢٣٩، ٢٤٥ ــ ٢٤٨، ٢٧٣، ٢٩٥، ٢٩٦
التهاب درقي، ٣٠، ٣٢، ٣٧، ٦٩
حاد، ٩٨، ١٤٨
تحت الحاد، ٢٨، ٢٩، ٣٢، ٣٧، ٤٤، ٥٧، ٦٤، ٩٧، ١٤٨، ١٥٧، ٢٠٠، ٢٠٨، ٢٢٠

تلقائي الشفاء، ٢٨، ٤٤، ١٤٨.
ريدل Riedels، ٩٧
صامت، انظر التهاب درقي ليمفاوي، التهاب درقي
تلقائي الشفاء غير مؤلم، ١٤٨
ليمفاوي، ٢٩، ٤٤
ليمفاوي مزمن، انظر هاشيموتو
مزمن، ٣٧، ٣٩
تشخيصه في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٠٦، ٤١١، ٤١٤، ٤١٥
مناعي ذاتي autoimmune، ٣٢
هاشيموتو، انظر التهاب هاشيموتو الدرقي
التهاب رئة شعاعي radiation pneumonitis، ١١٩
التهاب سمحاقي periostitis، ٢٦٠
التهاب عظمي ليفي متكيس osteitis fibrosa cystica، ٢٣٤، ٢٣٩، ٢٤٧
٢٦٥، ٢٧٣، ٢٩٥، ٣٠٠، ٣٢٨، ٣٢٩
التهاب فقاري رثياني Anklosing spondylitis، ٢٤٠، ٢٥٠
التهاب قولوني تقرحي ulcerative، ٢٥٠
التهاب كبدي، ٢٨، ٣٤
التهاب كلية وحويضة pyelonephritis، ٢٤١،
التهاب معوي موضعي regional entritis، ١٣٧
التهاب هاشيموتو درقي، ٢٤، ٣٠، ٧٥، ٩٧، ١٠٠، ١٩٩، ٢٠٠، ٢١٦
تشخيصه، ٤٤، ٦٧، ١٦٨
معالجته، ٧٧، ٧٨
مناعي ذاتي في، ٦٣، ٦٤
التهاب وعائي ناخر necrotising vasculitis، ١٦٩

الدوستيرون، ٢١٥
ألفاميثايل دوبا، ١٧٨
١ ــ ألفا هيدروكسيليز، ٢٣٧، ٣٢١، ٣٢٥، ٣٢٦، ٣٢٨
اماهة hydration، ٢٤١، ٢٥٧، ٢٨٤، ٢٦٥، ٢٦٨، ٢٦٩، ٣٢٨، ٣٣٤
أمراض، انظر باثولوجيا
أمفوجيل (انظر هيدروكسيد الألومنيوم)
إملاص stillbirth، ١٨٨، ٢٧٩
اميد الثيون thinoamide، ٢١، ١٦٨، ١٧٠، ١٧١، ١٧٤، ١٧٨، ١٨٨، ١٨٩
اميدات السلفون sulfonamides، ٢٥
أميودارون، ٣٨، ٦٠، ٢٠٨
إنتان infection، في الجرح، ١١٣
أندروجين، ٢٦، ٣٤، ٣٦، ٢١٦
أنسجة محيطية peripheral tissues
تأثير هورمونات الدرقية عليها، ٢٢٢
حران refractoriness الأنسجة لهورمونات الدرقية، ٦٢
انفكاك ظفري onycholysis، ١٥٠، ١٥٣
أورام صماء، متعددة (أص م) multiple endocrine neoplasia (MEN) ٢٧٧، ٢٩٩، ٣٠٤
نوع، ١، ٢٣٥، ٢٣٦، ٢٤٥، ٢٤٨، ٢٤٩، ٢٥٤، ٢٧٧، ٣٠٤.
نوع، ٢، ٨٥، ٢٣٥، ٢٣٦، ٢٤٠، ٢٤٨، ٢٤٩، ٢٥٤،
نوع ٢ أ، ١٣٠، ١٣٢، ١٤١، ١٤٢، ٢٤٠، ٢٤٨، ٢٤٩.
نوع ٢ ب، ١٣٠، ١٣٢، ١٤١، ١٤٢، ٢٤٠، ٢٤٨، ٢٤٩

أورام عقد عصبية ganglioneuromatosis، ٢٤٠، ٢٤٩
أوعية قطب الدرقية العلوي في استئصال الدرقية، ٣٤٩، ٣٥٠
أيسوثيوسيانات، ٦٠

ب
باثولوجيا
درقية، ٩٦، ٣٧٢، ٣٧٣
دريقية، ٢٩١، ٢٩٩
باجيت، مرض، انظر تحت مرض
برفيريا حادة متقطعة acute intermittent porphyria، ٣٤
بروبايل ثيويوراسيل، ٢٥، ٣٨، ٧٨، ١٦٨، ١٧١، ١٧٨، ١٨٨، ٢٠٤
بروبرانولول، ٢٥، ٣٤، ٣٨، ١٥٠، ١٥٤، ١٦٩، ١٧٨، ١٧٨، ١٧٩، ١٨٠، ١٨٨، ١٩٠، ٣٢٩
بروتين
تأثير هورمونات الدرقية على استقلابه، ٢١
مصلي، ٢٦٥
بروتين رابط الكالسيوم، معوي، ٣٢١، ٣٢٢
بروتين مصلي رابط التيرونين، ١٦، ١٨
بروجيسترون، ٣٢٨
بروناثالول، ١٧٨
بري البيومين رابط تيروكسين prealbumin (TBPA) Thyroxine-binding، ١٦، ٣٥، ٣٦
بريدنيزون، ٤٤
بليومايسن Bleomycin، ١٢١، ١٢٢
بنج
في استئصال الدرقية، ٣٤٠

في خزعة الابرة، ٣٧٧، ٣٧٨
بول، يوديد في البول، ٧٠، ٧٥
بيبتيد معوي وعائي منشط الأوعية (فيب) peptide (VIP) vasoactive intestinal، ٢٥٥ بيرتيكنيتات pertechnetate، ١٤
بيركلورات، ١٤
بيركلورات البوتاسيوم، ١٦٨، ١٨٨
بيروكسيديز درقي thyroid peroxidase، ١٤، ١٥، ٢٠٦
عيب فيه، ٦١
بيكنوديزوستوسيس pyknodysostosis، ١٣٧
بيورين، استقلابه، ٢٤٢، ٢٤٣،

ت

ت ٣، انظر ٣، ٥، ٣ ثلاثي يود التيرونين
ت ٣ معكوس reversed T3، انظر ٣، ٣َ، ٥ ــ ثلاثي يود التيرونين
ت ٤، انظر تيروكسين
تأثير ولف تشايكوف Wolff-Chaikoff، ١٢، ١٤، ٦٠، ٢٠٥، ٢٠٧.
تأثير يود ــ بازيدوف Jod-Basedow effect، ٧٨
تابازول، انظر ميثمازول،
تاموكسافين، ٢٥١
تبريد في سبات الوذمة المخاطية in myxedema coma hypothermia، ٢٢٨
تثبيت immobilization، سبب فرط كلس دموي، ٢٦٠
تجمع دموي hematoma
بعد خزعة رشف الابرة الدقيقة، ٣٨٢، ٣٨٣، ٣٩٤

في الجرح، ١١٣
في الرقبة، ١١٣
تحصٍ كلوي nephrolithiasis، ٢٣٩، ٢٤١، ٢٥٦، ٢٦٨، ٢٧٣، ٢٩٥، ٢٩٦
تحصٍ مراري cholelithiasis، ٢٤٦
تحضير قبل عملية
استئصال درقي، ١٠٨، ١٧٨
استئصال دريقي، ٢٨٤، ٣٢٩ — ٣٣٣
تخطيط صوتي (صدى)
درقي، ٤٩، ٨٨، ٩٠، ١٣٣، ١٣٤
دريقي، ٢٥٢، ٢٧٧ — ٢٨٣، ٣٣٠
تخلخل العظم osteoporosis، ٢٣٥، ٢٣٨، ٢٥٨، ٢٧٢، ٢٩٥، ٢٩٦
تربيقي trabecular، تركيب، تعيينه في رشافات الابرة الدقيقة، ٤١٣، ٤١٦، ٤١٨، ٤١٩
تستوستيرون، ٣٤، ٣٢٨
تسليخ الرقبة، ١١١
«التقاط الكرز» «berry picking»، ١١١، ٣٦٤
جذري، ١١١، ١٣٩، ١٤٠
جذري معدل modified radical، ١١١، ٣٦٤
طريقة اجرائه، ٣٦٠ — ٣٦٤
معدل modified، ١١١، ١٣٩
تشخيص مورفولوجي سريري (CMD) diagnosis clinical-morphologic، ٣٧٤، ٣٧٥
تشمع كبدي cirrhosis، ٢٨، ٣٤، ٣٦، ١٣٧، ٢٥٧
تصوير حركي عضلي photomotogram، ٥٢، ٢٢٢
تصوير imaging درقي، ٤٦، ٨٨، ٩٠، ٩١، ٩٢

في تقييم مريض الدراق، ٧١ ــ ٧٤
تصوير طبقي محوري،
درقي، ٨٨، ٩١، ١٦١
في تقييم مريض الدراق، ٧٠، ٧٤، ٧٥
دريقي، ٢٥٢، ٢٧٧ ــ ٢٨٣، ٣٣٠
تصوير شعاعي تبايني، مادة، contrast material radiographic، ٣٨، ٢٠٨
تصوير مغناطيسي رنان (MRI) resonance imaging magnetic، درقي، ٧٥، ٨٨، ٩٢، ٢٧٧
تصوير وعائي رقمي Digital angiography، ٢٨٣
تعجر الأصابع، درقي Acropachy, thyroid، ١٥١، ١٥٢، ١٦٥
تفريسة جاما كاميرا، ٤٦، ٤٧
تفريسة تيكنشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات، ٤٦، ٤٧، ٨٨
تفريسة صدى echo scan، ٤٩، ٥٠، ٧٠، ٧١
تفريسة طرح ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات، في تحديد الورم الدريقي، ٢٥٢، ٢٧٧ ــ ٢٨٣، ٣٣٠
تفريسة فلورية درقية fluorescent thyroid scan، ٤٨، ٢٢٠، ٢٢١
تفريسة نيوكليوتايد مشعة radionucleotide، في تحديد موقع ورم دريقي، ٢٧٧ ــ ٢٨٣
تفريسة ومضانية scintiscan، ٤٦، ٨٨
تفريسة يود مشع، ٤٦، ٧٠، ٧١، ١١٨، ١١٩، ١٣٣، ١٦٤
في تشخيص فرط الدرقية، ١٥٧، ١٥٨ ــ ١٦٠
في تقييم مريض الدراق، ٧٠، ٧١
تقصي قصور الدرقية، ١٩٨،
تكزز tetany

قصور كلسي دموي hypocalcemic ، ١١٤ ، ٣٠١ ، ٣٠٢ ، ٣٣٣ ، ٣٣٤
قصور مغنيزيوم دموي ، ٣٠٢ ، ٣٣٤
وليدي ، ٢٧٦ ،
تكهن (إنذار) prognosis سرطان الدرقية ، ١٠٢ ، ١٤١
تكوين الدرقية الجنيني ، ١٠
تكوين synthesis هورمونات الدرقية ، ١٣
تليف كيسي cystic fibrosis ، ٦٠
تلين العظم osteomalacia ، ٢٢٩ ، ٣٢٥ ، ٣٢٦ ، ٣٣٢
تنسج خلايا ك C-cell hyperplasia ، ١٣١ ، ١٣٦ ، ١٣٨ ، ١٣٩ ، ١٤٤ ، ٢٤٨
اختبارات استفزازية provocative tests ، ١٣٣ ، ١٣٩ — ١٤٣
تنظيم ذاتي Autoregulation
لمهام الدرقية ، ١٢
تنظيم مهام الدرقية ، ١٠
تنفس في سبات الوذمة المخاطية ، مساعدة ، for myxedema respiratory support ، ٢٢٧
تولبيوتامين ، ٢٥
توليد الحرارة Calorigenesis ، تأثير هورمونات الدرقية عليها ، ٢١
تيروترو بين ، انظر الموجهة الدرقية
تيروكسين (ت ٤) ، ١٠ ، ٢٣٨
استقلابه ، ١٦
بلازما ، في ، ١٦ — ٢٠
تكوينه synthesis ، ١٣ ، ٢٠٥ ، ٢٠٦
اليومي ، ١٩
تنسيقه ، ٢٣

جرعته المعاوضة، ٧٧
حر، ١٦، ٣٠، ٣١، انظر منسب تيروكسين الحر
في محور الوطاء ـ النخامية ـ الدرقية، ١١
في المصل، ٢١٧
في تشخيص فرط الدرقية، ١٥٥، ١٥٦، ١٦٢
في تشخيص قصور الدرقية، ٢١٧، ٢١٨
في تقييم مريض الدراق، ٦٨ ــ ٧١
كلي، ٣٠ ــ ٣١
مرتفع، ٣١
معالجة به، ٧٧، ٢٢٣، ٢٢٨
نزع يوده، ٢٠
نسبة تصفيته، ١٣
نقله، ١٦

ث

ثايازايد، ٢٤١، ٢٥١، ٢٥٨، ٢٦٧، ٢٦٩
ثدي، سرطان، ٢٥١، ٢٧٠
ثر الحليب galactorrhea، ٢١٥، ٢١٦
ثلاثي جليسيريدات triglycerides، ٢٢، ٢١٢
٣، ٥، ٣ـ ثلاثي يود التيرونين (ت٣) T3، ١٠
استقلاله، ١٦
تكوينه synthesis، ١٣
تنسيقه، ٢٣،
حر، ١٦
في محور الوطاء ـ النخامية ـ الدرقية، ١١
مصلي، ٢١٨
منخفض، ٣٥

في تشخيص فرط الدرقية، ١٥٦
في تشخيص قصور الدرقية، ٢٠٨،
في تقييم مريض الدراق، ٦٨ ـ ٧١
مرتفع، ٣١
قياسه، ٣٠
معالجة به، ١١٩، ٢٢٣
نسبة تصفيته، ١٣
نزع يوده، ١٧، ١٩، ٢٠
٣، ٣ً، ٥ ـ ثلاثي يود التيرونين (ت٣ معكوس) rT3 ، ١٦، ١٧، ١٩، ٢٠، ٢٧، ٣٧
استقلابه، ١٦، ١٧، ١٩
في البلازما، ٢٠
في المصل، ٢٠
نسبة تصفيته، ١٧، ١١٩
ثنائي فينيل هيدانتوين، أنظر فينيتوين
ثنائي كلورميثيلين ثنائي فوسفونات (كلودرونات)
في معالجة فرط الكلس الدموي، ٢٧٠
ثنائي هيدروتاكستيرول، ٣٠٢، ٣٢٦، ٣٢٧
١، ٢٥ ثنائي هيدروكسي فيتامين د٣، ٣٢١، ٣٢٢، ٣٢٦، ٣٢٧، ٣٢٨، ٣٢٩، ٣، ٣٢٨، ٣٢٩
٢٤، ٢٥ ـ ثنائي هيدروكسي فيتامين د٣، ٣٢٨، ٣٢٩
ثنائي يود التيروزين، ١٤، ١٥، ٢٠٦
٣، ٣ً ـ ثنائي يود التيرونين (٣، ٣ً ت٢)، ١٤، ١٧
ثيوسيانات، ٦٠

ج
جاسترين، ٢٢٤، ٢٤٥، ٢٥٥
جحوظ العينين exophthalmos ، ١٥٠، ١٥٢، ١٦٥ ـ ١٦٧، ١٨١، ١٨٨ ـ ١٨٩

جُدَرة keloid ، تكونها، ٢١٣، ٣٠٠، ٣٤٢
جرح
استئصال دراق خلف القص substernal goiter ، ٣٦٥
استئصال درقي، ٣٤٢ ـ ٣٤٥
مع تسليخ الرقبة، ٣٦٠
استئصال دريقي، ٢٨٤، ٣٢٩
استئصال كيس قناة درقية لسانية، ٣٦٦.
قطع (شق) القص الوسطي median sternotomy ، ٣٦٥ ـ ٣٦٧
ماكفي MacFee ، ٣٦٠، ٣٦١
جريبات صغرية microfollicles ، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٠٠، ٣١٣، ٤١٦ ـ ٤٢٢، ٤٢٤، ٤٢٥
جريبات كبرية macrofollicles ، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٣٩٩، ٤٠١، ٤٠٦، ٤٠٧، ٤٠٨، ٤١٠
جريفز، مرض، انظر تحت مرض
جسم مضاد Antibody
مضاد جسيم صغري Antimicrosomal ، ٤٤، ٦٣، ٦٩، ١٥٥، ١٦٢، ٢٠٠، ٢٢٠
مضاد جلوبيولين درقية Atithyroglobulin ، ٤٤، ٦٣، ٦٩، ١٥٥، ١٦٢، ٢٠٠، ٢٢٠
مضاد درقية Antithyroid ، ٣٩، ٦٣، ٦٤، ٧١، ١٧٢، ١٨١، ٢٠٤
جلد
اغلاقه بعد استئصال الدرقية، ٣٦٥، ٣٥٥
ظواهره السريرية في:
فرط درقي، ١٥٠
فرط دريقي، ٢٣٩
قصور درقي، ٢١٠، ٢١٦
جلوبيولين درقي thyroglobulin ، ١٥، ١٦، ٢٠٥، ٢٠٦، ٢٢٣

عيب في defect ، ٦١

مصلي، ٣٧، ٧٠

في تقييم مريض الدراق، ٧٠، ٧١

جلوبيولين رابط تيرونين thyroninr-binding globulin (TBG) ، ١٦، ١٧، ١٨، ٢٦، ٢٧، ٢٨

اشباع أماكن الربط، ٦٩، ٧٠

تدني ربط الهورمونات، ٣٦

مرتفع، ٣٤، ١٥٦

منخفض، ٣٤، ٣٦، ١٥٦

جلوبيولين مناعي محبط رابط الموجهة الدرقية TSH binding-inhibitory immunoglobulin (TBII) ، ٤٥

جلوبيولين مناعي منبه الدرقية thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) ، ٤٥، ١٤٩، ١٦٢، ١٦٧، ١٨٨، ١٨٩

جلوبيولينات مناعية immunoglobulins ، سبب مرض جريفز، ٤٥

جلوبيونات الكالسيوم، ٣٢٦

جلوكوكورتيدات، ٣٦، ٣٨، ٢٥٣، ٢٥٤، ٣٢٨

في معالجة جحوظ العينين، ١٦٦

جنس، وبقاء مريض سرطان الدرقية، ١٠٦

جنين، ١٨٧، ١٨٨، انظر الحمل أيضاً

جهاز بطاني شبكي reticuloendothelial system ، ظواهره السريرية في فرط الدرقية، ١٥٥

جهاز تكوّن الدم hematopietic system

ظواهره السريرية في فرط الدرقية، ١٥٥

جهاز تناسلي، ظواهره السريرية في:

فرط درقي، ١٥٤

قصور درقي، ٢١٦

جهاز دمويات hematological system

ظواهره السريرية في قصور الدرقية، ٢١٤

جهاز عصبي، انظر تحت عصب أيضاً
ظواهره السريرية
في فرط الدرقية، ١٥٤
في فرط الدريقية، ٢٣٩
جهاز عصبي ودي sympathetic ، تأثير هورمونات الدرقية عليه، ٢٣
جهاز عضلي، ظواهره السريرية في:
فرط درقي، ١٥٤
فرط دريقي، ٢٣٩
قصور درقي، ٢١٦
جهاز الغدد الصماء، الظواهر السريرية لقصور الدرقية في، ٢١٥
جهاز هيكلي، ظواهره السريرية في:
فرط دريقي، ٢٣٩
قصور درقي، ٢١٥
جهاز وعائي قلبي cardiovascular system ، الظواهر السرية في:
فرط درقي، ١٥١
فرط دريقي، ٢٣٩
قصور درقي، ٢١١، ٢١٣
جوانيثيدين، ١٧٨
«جوع العظم Bone hunger »، ٢٨٤، ٣٠٠، ٣٠١، ٣٠٣، ٣٣٣
جيلوسيل gelusil ، ٣٢٥

ح

حبيبات سيتوبلازمية حمراء، ٤٤٤، ٤٤٥، ٤٤٦، ٤٤٧
حبيبوم محسوس palpation granuloma ، تشخيصه بخزعة رشف الابرة الدقيقة، ٤٠١، ٤٠٥
حثل عظمي كلوي renal osteodystrophy ، ٣٢٩، ٣٣٠، ٣٣١، ٣٣٣، ٣٣٤

حمض بارا أمينوسليسيليك ، ٢٥
حمض بولي، ٢٤٢، ٢٤٣
في المصل، ٢٦١
حمض مِعَدي gastric acid ، ٢٤٤، ٢٤٥
حمض نووي ديوكسي ريبوزي (ح ن د) DNA
محتواه في سرطان الدرقية، ١٠٢
حمل، ١٠، ٢٦، ٢٩، ٣٤، ٤٤، ١٥٦، ١٧٧، ١٨٠، ١٧٣
مع فرط درقي، ١٨٧
مع فرط دريقي، ٢٧٦
عنقودي Molar pregnancy ، ٢٦، ٣١
هورمونات الدرقية في أثناء الحمل، ٢٦

خ

خرف ديالي dialysis dementia (encephalopathy) ، ٣٢٥
خزعة Biopsy
ابرة، ٣٧٤
أساليب الخزع، ٣٨١ ـ ٣٨٢
ابرة قاطعة Cutting needle (CNB) ، ٣١٨
رشف ابرة Aspiration needle (ANB) ، ٣٧٩
درقية، ٥٠
من خلال الجلد percutaneous ، ٥٠، ٩٣
دريقية parathyroid ، ٢٨٧، ٢٨٨، ٢٩١
خزعة رشف ابرة دقيقة fine needle aspiration biopsy (FNA) ، ٥٠، ٧٠، ٧١، ٩٣، ٩٤، ٩٥، ٣٧١-٤٥٣
أساليب اجرائه، ٣٨١-٣٨٨
أساليب فرد العينة، ٣٨٣-٣٨٨

حجم الابرة المستعملة، ٣٧٧ـ٣٧٨
تشخيص ايجابي خاطىء false-positive diagnosis ، ٣٨٩، ٣٩٠، ٣٩١
تشخيص سلبي خاطىء false-negative diagnosis ، ٣٨٨، ٣٩٠، ٣٩١
تقديم مشروع، في ثلاث مراحل، ٣٨٨ - ٣٩٢
سلامتها، ٣٩٣ - ٣٩٤
مضاعفاتها، ٣٩٣ - ٣٩٤
معاييرها التشخيصية في:
درقية عادية، ٣٩٥ - ٣٩٧
سرطان حليمي، ٤٢٧ - ٤٤١
سرطان قليل التمايز، ٤٤٢ - ٤٤٤
سرطان لبي، ٤٤٤ - ٤٤٨
عقيدة حميدة، ٣٩٥ - ٤١٢
ورم جريبي، ٤١٣ - ٤٢٧
مواد لازمة في استعمالها، ٣٧٩ - ٣٨١
نبذة تاريخية، ٣٧٧ - ٣٧٩
خزعة رشف خلوية Aspiration biopsy cytology (ABC) ، ٥٠، ٩٣ـ ٩٥
خصية، سرطانها، ١٤٨
خلاصة الدرقية المجففة dissicated thyroid extract ، ٢٢٣
خلايا التهابية، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٣٩٧، ٤١١
خلايا انقسامية، امظر أشكال انقسامية
خلايا جريبية follicular cells ، ١٠، ٣٩٧
خلايا شبيهة بخلايا هيرتل Hurtheloid ، تعيينها برشافات الابرة الدقيقة، ٤١١، ٤١٤
خلايا ق ط ان APUD cells ، ٢٤٨
خلل توليد الهورمون dyshormonogenesis ، ٢٩، ٥٧، ٦١، ٦٢، ٦٧، ٦٨، ٧٧، ٩٦
خلية بلعمية macrophage

تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٠٠ ـ ٤٠٥، ٤١١، ٤١٢
مع بلورات غير أجسام رملية nonpsammomatous ، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٣٩
خلية جزيرية، أورامها، ٢٤٨، ٢٤٩
خلية عملاقة giant cell
متعددة النوى، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٤٠، ٤٣٣، ٤٤، ٤٤٦
خلية مخلوية syncytial ، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٠١، ٤٠٥
خلية ليمفاوية lymphoid ، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٠٦، ٤١١

د

داء البيريليوم Berylliosis، ٢٥١، ٢٥٩
داء السل، ٢٥١، ٢٥٩
داء الفطر الكرواني coccidioidomycosis، ٢٥٩
داء الهيستوبلازما، ٢٥٩
دانترولين، ١٩٠، ٣٤١
دراق goiter
أعراض انسداد، ٥٧، ٧٩
تصنيفه، ٥٦، ٥٧
خلف القص، ٨٨، ٩٢، ٣٦٤
استئصاله، ٣٦٥ــ ٣٦٧
خلقي congenital، ٩٦
سمي متعدد العقيدات، ٣١، ١٤٨، ١٥٧، ١٥٨، ١٦٥، ١٧٧، ١٨٤

سمي منتشر، انظر مرض جريفز
عائلي، ٦٤، ٧٠ ــ ٧٥، ٧٢، ٦١، ٦٢
عقيدي، ٢٤، ٧٥، ٩٧، ١٧٥
استبعاد الخباثة فيه، ٧٥، ٧٦
تصنيفه، ٧٥
تقييم المرضى، ٦٦ ــ ٧٦
سمي، ٧٦، ٧٨، ١٦٥،
تاريخه الطبيعي، ١٦٥
معالجته، ١٧٧
لا سمي nontoxic، ٩٦، ١٨٤
محدث بالجينات genetic، ٥٧، ٦١
محدث بعوامل بيئية، ٦٠، ٦١
معالجته، ٥٩ ــ ٦١
معالجته طبياً، ٧٧ ــ ٧٨
منشأه المرضي (إمراض) pathogenesis، ٥٩
نسبة حدوثه، ٥٦
غرواني، ٩٦
متعدد العقيدات، ٤٣
متوطن، ٥٨، ٩٦
تصنيفه، ٥٦، ٥٧
ظواهره السريرية، ٥٩
معالجته، ٧٦
منشأه المرضي (إمراض) pathogenesis، ٥٩ ــ ٦١
نسبة حدوثه،
منتشر diffuse، ٧٧ ــ ١٨٤
نسبة حدوثه، ٥٦
وليدي neonatal، ١٨٨

دهنيات lipids، تأثير هورمونات الدرقية على استقلابه، ٢٢
دوبامين، ٢٥
دوكسوروبسين هيدروكلوريد، ١٢١، ١٢٢، ١٣٧،
ديال دموي (هيمودياليسيس) hemodialysis، ٣٢٠، ٣٢٢، ٣٢٤، ٣٣٠، ٣٣٤
ديال صفاقي سيري مزمن chronic ambulatory peritoneal dialysis، ٣٢٠، ٣٢١،
ديلانتين dilantin، ٣٤
ديهالوجينيز، ١٥، ٢٩
ديهايدروجينيز اللاكتيز lactase dehydrogenase، ٢٢٢

ذ

ذبحة Angina، ١٥١، ٢١٢، ٢٢٣، ٢٢٥
ذهول في قصور الدرقية Stupor in hypothyroidism، ١٩٩

ر

رئة
أمراضها، ١٣٧
سرطان، ٢٥١، ٢٥٢، ٢٦١
رباط بيري ligament of Berry، ٣٥٠، ٣٥٢
رضيع infant، انظر طفل
رماد الأعشاب البحرية Kelp، ٦٠، ٧٨، ٢٠٨
روكاترول، انظر ١، ٢٥ ــ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣
ريزورسينول، ٢٥
ريزيربين، ١٧٨
رينين renin، ٢٤١، ٢٤٢

ز

زلال، انظر بروتين

زيت ميودن iodized oil، ٧٦

س
ساليسيلات، ٢٥، ٣٤
سبات
قصور درقي، ١٩٩
وذمة مخاطية myxedema، ١٩٩، ٢١٣، ٢٢٧
سدى نشواني Amyloid stroma
تعيينه في رشف الابرة الدقيقة، ٤٤٤، ٤٤٧
سرطان
ثدي، ٩٤، ١٣٧، ٢٥١، ٢٧٠
خصية، ١٤٨
خلية كلوية، ٤٩، ٢٥١، ٢٥٢، ٢٦١
درقي، ٣٩، ٣٧، ٦٥، ٦٦، ٦٧، ٦٨، ٧١، ٩٩، ١٤٨، ١٧٧
تشخيص، ٥٧
جريبي، ٤٧، ٥١، ٦٥، ٨٦، ٩٤، ٩٩ ــ ١٠٢، ١٠٦، ١١١، ٣٧٢
تشخيصه برشف الابرة الدقيقة، ٤١٣، ٤١٩ ــ ٤٢٧
حليمي Papillary، ٤٧، ٨٦، ٩٩ ــ ١٠٢، ١٠٤، ١٠٦، ١١١، ٣٦٧، ٣٧٦، ٣٧٥
تشخيصه برشف الابرة الدقيقة، ٤٢٧، ــ ٤٤١
حليمي جريبي مختلط mixed papillary-follicular، ٩٢، ٩٩، ٤٢١
خلية هيرتل Hurthle cell، ١٠٠، ١٠١، ١٠٦، ١١١
ذو خلية حرشفية Squamous cell، ٦٥، ١٠١، ٣٦٧
ذو خلية صغيرة، ١٠٠
ذو خلية عملاقة، ١٠٠
راجع، ١٠٩ ــ ١١٢
كشمي Anaplastic، ٣٧٢، ٣٧٥، ٤٤٢،

تشخيص بخزعة رشف الابرة الدقيقة، ٤٤٨ ــ ٤٥٠
ذو خلية صغيرة، ٤٤٨ ــ ٤٤٩
ذو خلية كبيرة، ٤٤٩ ــ ٤٥٠
عوامل مؤثرة في البقاء، ١١٣
غزو أنسجة مجاورة، ١٠٦
غزو محفظي Capsular invasion، ٤١٣، ٤٢٠
غزو وعائي Angioinvasion، ٤١٣، ٤٢٠
لامتمايز، ٦٥، ٨٧، ١٠٠، ١٠٢، ١١١، ١١٥
لبي Medullary، ٦٥، ٩٦، ١١٥، ١٢٩ ــ ١٤٤، ٢٤٨ ــ ٢٤٩، ٣٤١، ٣٧٢، ٣٧٥
تشخيص، ٣٨، ٦٥، ١٠٢.
برشف الابرة الدقيقة، ٤٤٤ ــ ٤٤٨
تقييمه قبل العملية الجراحية، ١٣٣
تكهن مستقبلي prognosis، ١٠٢، ١٤١
ظواهره السريرية، ٩٢ ــ ٩٣، ١٤٩ ــ ١٥١
مظهره الخلوي، ١٤٢، ١٤٣
معالجة، ١٣٩
نبذة تاريخية، ١٣٠
نسبة حدوثه، ٧٨
نوع خلية مغزلية، ٤٤٤
نوع فرادي sporadic، ١٣٠، ١٣١
متكيس، ٩٩
تشخيصه برشف الابرة الدقيقة، ٤١٢
مراحله staging، ١٠٢
مرض نقيلي، ١٠٣، ١١٩
الى العقد الليمفاوية، ١٠٢، ١١١، ١١٢
معالجته، ١٠٦

جراحية، ١٠٦
شعاعية، ١١٨، ١٢٠
طبية، ١١٤
كيماوية، ١٢١، ١٤١
نسبة حدوثه، ٧٥، ٨٤، ٨٦، ٨٨، ٨٩
دريقي، ٢٩٤ ــ ٢٩٨
تكوينه النسيجي، ٢٩٦ ــ ٢٩٨
ظواهره السريرية، ٢٩٥ ــ ٢٩٦
مرض نقيلي، ٢٩٨
رئة، ٢٥١، ٢٥٢، ٢٦١
سرطان كلوي hypernephroma، ٢٥٢، ٢٦١، ٢٦٨
سرطان مشيمة choriocarcinoma، ١٤٨
سكري، مرض (داء)، انظر تحت مرض
سمية (انسمام) toxicosis
ت ٣، ٢٩، ٣٢، ١٥٦
ت ٤، ٣٣، ١٥٦
سمية درقية (انسمام)، ٤٢، ٣٢، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٢٣٦، ٢٥١
أعراضها وعلاماتها، ١٥١
محدثة باليود، ٣٢
مفتعلة factitious، ٣٠، ٣٢، ٣٧، ١٤٨
وليدية neonatal، ٤٥
سمية (انسمام) هاشيموتو Hashimoto's toxicosis، ١٧٢
سوائل وريدية، اعطاؤها في سبات الوذمة المخاطية myxedema coma، ٢٢٨
سيتومل، ١١٩
سيكلوفوسفاميد، ١٢١
سيميتيدين، ٣٢٩

ش
شتراما المبايض Strumi ovarii ، ١٤٨
شق القص الوسطي median sternotomy ، ١١٢ ، ٢٨٩ ، ٣٠٣ ، ٣٦٥ ، ٣٦٦ ، ٣٦٧
تام، ٣٦٥
جزئي، ٣٦٥
شلل أوتار صوتية، انظر وتر صوتي.
شلل دوري periodic paralysis ، ١٥٤

ص
صورة صدر شعاعية، ٧٠ ، ٧١ ، ٧٥ ، ٨٨ ، ٩١ ، ٩٢ ، ١٣٣ ، ٢٦١ ، ٢٦٨

ض
ضخامة النهايات Acromegaly ، ٢٥٤
ضماد ضاغط بعد العملية، ٢٩٩ ، ٣٠٠
ضفيرة عضدية cervical plexus ، ٣٦١ ، ٣٦٢
ضفيرة عنقية، Atrophy, renal ، ٣٦٣
ضيق تنفس اضطجاعي orthopnea ، ٩٨ ، ٢١١

ط
طفل
فرط الدرقية عند : ، ١٨٩
فرط الدرقية عند : ، ٢٧٦
قصور الدرقية عند ؛ ، ٢١٦

ع
عصب
اضافي شوكي spinal accessory ، ١١١ ، ٣٦٠ ، ٣٦٢ ، ٣٦٣ ، ٣٦٤

أميليتا جالاكورسيكا، انظر عصب الحنجرة الخارجي
تحت اللسان hypoglossal، ٣٦٣، ٣٦٤، ٣٦٦
حائر vagus، ٣٦٣، ٣٦٤
حجابي phrenic، ٢٢٧، ٣٦٢، ٣٦٣
حنجرة خارجي، ١١٢، ١١٣، ٣٤٥، ٣٤٩، ٣٥٠، ٣٦٤
حنجرة داخلي، ١١٣، ٣٦٤
حنجرة راجع recurrent laryngeal، ١١٠ — ١١٣، ٢٨٤، ٣٤٨ — ٣٥٢، ٣٥٥، ٣٥٧، ٣٥٩، ٣٦٠، ٣٦٥، ٤٠
حنجرة علوي، ١١٢، ٣٤٥، ٣٦٤، ٣٦٦
اللسان lingual، ٣٦٣، ٣٦٤
النغمة العالية، انظر عصب الحنجرة الخارجي
الوجه، ٣٦٣، ٣٦٤
عضلات، اغلاقها في استئصال الدرقية، ٣٥٤
عضلات إسارية strap muscles، ٣٤٥، ٣٤٦، ٣٦٠
عضلة
أخمعية أمامية scalenus anterior، ٣٦٠، ٣٦١
أخمعية وسطى scalenus medius، ٣٦١
بلاتيزما، ٣٨٤، ٣٤٤، ٣٥٤، ٣٦١، ٣٦٤، ٣٦٦
حلقية درقية cricothyroid، ٣٤٥، ٣٤٩، ٣٥٠
شبه منحرفة trapezius، ٣٦٠، ٣٦٤
قصية ترقوية خشائية strenocleidomastoid، ٣٤٢، ٣٤٩، ٣٦٠، ٣٦٣
قصية درقية sternothyroid، ٣٤٥، ٣٤٦
قصية لامية sternohyoid، ٣٤٤، ٣٤٥، ٣٤٦
كتفية لامية omohyoid، ٣٦٢
لامية لسانية hyoglossus، ٣٦٣، ٣٦٤

عظم
استقلاب، ٢٣٦ — ٢٣٨، ٢٥٢، ٢٥٣

نقيلات سرطانية الى العظم، ٢٥٢، ٢٦٥
عظم لامي hyoid، ٣٦٦، ٣٦٩
عقد ليمفاوية
تسليخ الرقبة، انظر تسليخ الرقبة
تمييزها عن الدرقية، ٢٩١
نقيلات metastasis من سرطان الدرقية، ١٠٢، ١٠٦
عقيدة nodule
«بـاردة cold»، ٤٧، ٦٦، ٦٩، ٧٠، ٧١، ٩٦، ١٣٤، ١٥٧، ١٥٩، ٤٠٦، ٤٢٧
تقييمها، ٤٧
حميدة
تشخيصها في رشافات الابرة الدقيقة، ٣٩٢ــ ٤١٢
نوع التهابي مزمن، ٣٩٧، ٤٠٦
نوع خلوي cellular، ٣٩٧، ٤٠٦
نوع غرواني colloid، ٣٩٧، ٣٩٨
نوع كيسي، ٣٧٢، ٣٩٧، ٤١١
نوع منتكس involutional، ٣٩٧، ٤٠٠
«ساخنةhot»، ٤٧، ٦٦، ٧٠، ٧١، ٧٩، ٩٥، ١٥٧، ٤٢٧
سرطانية، ٩٧ــ ١٢٣
مصمتة solid، ٣٧٤
هيكل لتشخيصها ومعالجتها، ٧٢، ٧٥
علامة بيمبيرتون Pemberton's sign، ٦٧، ٩٨
علامة تروسو Trousseua sign، ١١٤، ٣٠١
علامة تشفوستيك Chvostek sign، ١١٤، ٣٠١
علة (مرض)
حادثة (عارضة) intercurrent، ٣٣، ٣٥، ٢١١
غير درقية nonthyroid، ٢٧

محرضة لحدوث سبات وذمة مخاطية precipitating myxedema coma، ٢٢٧
عمر (سن)
ونسبة حدوث
سرطان درقي، ٦٨، ٨٧، ١٠٦
دراق عقيدي سمي، ١٥٨، ١٦٥
عناية بعد عملية
استئصال درقي، ١١٤
استئصال دريقي، ٢٩٩، ٣٣٣
عوامل بيئية في القصور الدرقي بعد العملية، ١٨٣
عيوب خلقية inborn errors في استقلاب الدرقية، ٢٠٠، ٢٠٨

غ

غدة درقية thyroid
أورامها، انظر ورم درقي،
تحريكها في أثناء استئصالها،٣٤٥، ٣٧٤
تصو يرها imaging، ١٤، ٤٦، ٦٩ــ ٧٥، ٨٨، ٩٠، ٩١، ٩٢
تكو ينها الجنيني، ١٠
تكو ينها النسيجي المرضي pathology، ٩٦، ٣٧٢ــ ٣٧٣
تنتيف morcellation، ٣٦٥
تنظيمها، ١٠
خزعها، ٥٠
سرطان، انظر سرطان درقي
عادية، تشخيصها في رشافات الابرة الدقيقة، ٣٩٥ــ ٣٩٦
غدوم، انظر غدوم درقي.
غرزة فيها في أثناء استئصالها، ٣٤٥، ٣٤٨
فحص جسدي، ٦٧، ٦٨
كيس، انظر كيس درقي

منتبذة ectopic ٤٨، ٩٦، ٢٢٠

غدة دريقية parathyroid

أورامها، ٢٣٤، ٢٤٠، ٢٨٥، ٢٨٦، ٢٨٩، ٢٩١، ٢٩٤ — ٢٩٧، ٢٩٩، ٣٠٢

تحديدها، ٢٧٧ — ٢٨٣

خلف القص substernal، ٢٨٩

في المنصف mediastinal، ٢٨٥، ٣٠٣

مواقعها، ٢٨٤، ٢٨٥، ٢٨٩

تنسج hyperplasia، ١٣٩، ٢٣٤ — ٢٣٥، ٢٤٠، ٢٨٨ — ٢٨٩، ٢٩١ — ٢٩٢، ٢٨٧، ٣٢٩

خزعها، ٢٨٧ — ٢٨٨، ٢٩١

سرطان، انظر سرطان دريقي،

شكلها، ٢٩١، ٢٩٣

عددها، ٢٨٤، ٢٨٥، ٢٨٨

غدوم adenoma، ١٣٩، ٢٣٤، ٢٣٥، ٢٤٠

تشخيصه بخزعة رشف الابرة الدقيقة، ٤٢١، ٤٢٤، ٤٢٥

ظواهره السريرية، ٢٩٥

غدوم دهني (شحمي) adenolipoma، ٢٩٤

غرسها ذاتياً autotransplantation، ٢٨٨ — ٢٨٩، ٣٣١، ٣٣٢، ٣٣٣، ٣٣٥

كيس دريقي، ٢٩٤

لونها، ٢٨٦، ٢٩١

محتوى الدهن فيها، ٢٩١

مختفية، ٢٨٥

مظهرها النسيجي (باثولوجي)، ٢٩١ — ٢٩٩

منتبذة ectopic، ٢٨٥ — ٢٨٦، ٢٩٩

مواقعها، ٢٨٤ — ٢٨٦

ورم عابي hamartoma، ٢٩٤

غدة سعترية thymus

تمييزها من الدريقية، ٢٩١
ورم دريقي فيها، ٢٨٥
غدة كظرية Adrenal gland
أورام، ٢٤٩
في سبات الميكسيديما، ٢٢٨
ظواهرها السريرية في قصور الدرقية، ٢١٥
غدوم Adenoma
درقي Thyroid ، ٣١، ٤٣، ٩٧، ٩٨، و١٧٥، ١٧٦
تشخيص بواسطة خزعة الابرة الدقيقة، ٤٠٦، ٤١٣
جريبي Follicular ، ٥٠، ٩٤، ٩٧، ٩٨
جريبي صغري Microfollicular، ٤١٣
جريبي كبري Macrofollicular، ٤٠٦
جنيني Fetal ، ٩٧
حليمي Papillary ، ٩٧، ٩٨
خلية هيرتل Hurthle cell، ٩٧، ٩٨
سمي Toxic ، ٣١، ١٤٨
سمي حميد Benighm toxic، ٩٥
غرواني Collid ، ٣٩٩
دريقي، ١٣٩، ٢٣٤، ٢٣٥، ٢٤٠
تشخيص بواسطة خزعة رشف الابرة الدقيقة، ٤٢١، ٤٢٤، ٤٢٥
ظواهر سريرية، ٢٩٥
نخامي Pituitary، ٢٠٠، ٢٠٩
غدوم دهني، دريقي Adenolipoma, parathyroid، ٢٩٤
غدوم كيسي درقي thyroid cystadenoma، ٩٨
غذاء
فرط الدريقية، مسبب، ٣٢٣
مكونات الدراق في، ٢٥، ٦٠، ٦١

غرس كلية، انظر اغتراس كلية
غرس في مسار الابرة، ٩٤، ٣٩٣، ٣٩٤
غرن سرطانوي، درقي carcinosarcoma, thyroid، ٦٥، ١٠١
غرن ليفي درقي fibrosarcoma of thyroid، ٦٥، ٩٦، ١٠١
غرن ليمفاوي lymphosarcoma، درقي، ٩٦، ١٠٠
غـرناوية sarcoidosis ١٣٧، ٢٠٩، ٢٣٦، ٢٤٠، ٢٥٠، ٢٥١، ٢٥٨، ٢٥٩، ٢٦٥، ٢٦٧
غرواني colloid، ١٠، ١٣، ١٤، ٢٠٥
تعيينها برشف الابرة الدقيقة، ٣٩٨ــ ٤٠٠
«علكة»، ٤٣٣، ٤٣٧
غزو وعائي Angioinvasion من ورم درقي، ٤١٣، ٤٢٠
غلق الجرح
بعد استئصال الدرقية، ٣٥٤، ٣٥٥
بعد تسليخ الرقبة، ٣٦٤
بعد شق عظمة القص، ٣٦٥
غمد سباتي carotid sheath، ٣٤٩، ٣٦١

ف

فجوة سيتوبلازمية cytoplasmic vacuole
داخل النواة intranuclear، تعيينها برشف الابرة الدقيقة، ٤٢٧، ٤٢٨، ٤٢٩، ٤٣٠، ٤٣١

محجزة septate، تعيينها برشف الابرة الدقيقة، ٤٣٢، ٤٣٧
فحص جسدي لحالة درقية، ٦٧، ٦٨
فحوصات مخبرية؛ انظر اختبارات مهام الدرقية أيضاً،
في تشخيص فرط الكلس الدموي التفريقي، ٢٦١، ٢٦٧
فدامة cretinism، ٥٧، ٥٨، ٥٩، ٦٢، ٧٦، ٢٠٩، انظر أيضاً تحت قصور الدرقية عند

حديثي الولادة
عصبية، ٥٩، ٧٦
وذمة مخاطية myxedematous، ٥٩
فرط برولاكتين دموي hyperprolactinemia، ٢١٥، ٢١٦
فرط تيروكسين دموي hyperthyroxinemia ، ٣٣، ٣٤
خلل البيوميني عائلي familial dysalbuminemic، ٣٤
عائلي منعزل، ٤٤
مكتسب منعزل acquired isolated، ٣٣
فرط حرارة خبيث malignant hyperthermia ، ١٩٠، ٣٤١
فرط درقي، فرط الدرقية hyperthyroidism ، ٣١، ٤٣، ٤٤، ١٤٧ — ١٩٠، ٢٤٠، ٢٥٢، ٢٥٣
اختبار قبط اليود المشع في، ٢٨، ٢٩
أسبابه، ١٤٨
أطفال، عند، ١٨٩
الأم، عند، ١٨٧ — ١٨٨
بعد استئصال الدرقية دون الكامل، ١٨١
بعد المعالجة posttherapy ، ٢٤
تاريخه المرضي، ١٦٣
تشخيصه، ١٥٥
حمل، مع، ١٨٧ — ١٨٨
خامل apathetic ، ٤١، ١٤٤، ٢٥٣
راجع recurrent ، ١٧٤، ١٨٨
سبب فرط الكلس الدموي، ٢٥٢، ٢٥٣
ظواهره السريرية، ١٥٠
مع فرط الدريقية، ٢٤٠
متبق persistent ، ١٧٢، ١٨١
محدث باليود، ٢٤

معالجته، ١٦٧
مفتعل factitious (التهاب درقي تحت الحاد)، ١٥٧
يودبازيدوف Jod-Basedow، ٢٤، ٣٠، ٣٢، ٣٨، ١٥٧
وليدي neonatal، ١٨٩
فرط دريقي، hyperparathyroidism، ١٣١، ١٣٢
أسبابه المرضية etiology، ٢٣٥ ـــ ٢٣٦
أطفال، عند، ٢٧٦
أولي primary، ٢٣٣ ـــ ٣٠٥
ظواهره السريرية، ٢٣٨
معالجته، ٢٧٧
بدون أعراض asymptomatic، ٢٧١ ـــ ٢٧٣، ٢٨٤
ثانوي secondary، ٢٣٦، ٣١٩ ـــ ٣٣٧
تشخيصه، ٣٢٣
معالجته، ٣٢٤
منشأه المرضي (إمراض) pathogenesis، ٣٢٠
ثلثي tertiary، ٣٢٠
حمل، مع، ٢٧٦
راجع recurrent، ٢٣٦، ٢٥٩، ٢٨٩، ٢٩٥، ٢٩٩، ٣٠٢ ـــ ٣٠٣، ٣٣١، ٣٣٢
سوي الكلس الدموي normocalcemic، ٢٧٣ ـــ ٢٧٥
عائلي، ٢٣٥، ٢٥٩ ـــ ٢٦٠، ٢٩٨، ٢٩٩
متبق persistent، ٢٥٩، ٢٩٥، ٢٩٩، ٣٠٢ ـــ ٣٠٣، ٣٣٣
منتبذ ectopic، ١٣٧، ٢٦١، ٢٦٢
وليدي neonatal، ٢٣٥، ٢٥٩، ٢٦٠، ٢٧٦، ٢٧٧
فرط دريقي كاذب pseudohyperparathyroidism، ١٣٧، ٢٦١، ٢٦٣
فرط ضغط الدم hypertension، ٢١٢، ٢٧١، ٢٧٣، ٢٣٠، ٣٤١
مع فرط الدريقية، ٢٣٩، ٢٤١ ـــ ٢٤٢، ٢٤٩، ٢٥٠، ٣٢٣، ٣٢٥

فرط فوسفات دموي hyperphosphatemia ، ٣٠٢، ٣٢١
فرط كاروتين دموي hypercarotenemia، ٢١٦
فرط كلس بولي hypercalcuria ، ٢٤١، ٢٥٦، ٢٦١، ٢٧٣، ٢٧٥، ٣٠٣
فرط كلس دموي hypercalcemia ، ١٣٧، ٢٣٥،
التهاب البنكرياس، مع، ٢٤٥ ــ ٢٤٨
تشخيصه التفريقي، ٢٥٠
تقييمه المخبري، ٢٦١
راجع recurrent ، ٣٣٠
ظواهره السريرية، ٢٣٨.
غامض عند الرضع idiopathic of infancy ، ٢٥١، ٢٦٠
قصور كلس بولي وفرط كلس دموي عائلي حميد، ٢٣٥، ٢٥١، ٢٥٩، ٢٥٩ ــ ٢٦٠، ٢٦٧، ٢٧٦، ٢٧٧
متبق persistent ، ٣٣٠
مرتبط بالخباثة، ٢٥٠، ٢٥١، ٢٥٢، ٢٦٢، ٢٦٥، ٢٦٧، ٢٦٨
معالجته الطبية، ٢٦٨ ــ ٢٧١
مرتبط بغدد صماء غير دريقية، ٢٥٠، ٢٥٢ ــ ٢٥٥
مزمن عند الرضع، ٢٥٧
منتبذ ectopic، (غير دريقي)، ٢٦٧
نوبة فرط كلس دموي hypercalcemic crisis ، ٢٤٦، ٢٦٧ ــ ٢٦٨، ٢٨٩
فرط كلس دموي وقصور كلس بولي عائلي حميد Benign familial hypocalcuric hypercalcemia (BFHH) ٢٣٥، ٢٥١، ٢٦٠، ٢٦٧، ٢٧٦، ٢٧٧
فرط كلور دموي hyperchloremia ، ٢٣٦، ٢٥٥، ٢٦٤، ٢٩٦
فرط كوليستيرول دموي hypercholesterolemia ، ١٩٩
فرط يوريسيميا hyperuricemia، ٢٣٦، ٢٤٢ ــ ٢٤٣، ٢٥٠، ٢٩٦
فص هرمي pyramidal lobe ، ٣٥٢، ٣٥٣
فقر الدم Anemia، ٢٢٨، ٢٣٨، ٢٥٠، ٢٦٥، ٢٦٦، ٢٩٥، ٢٩٦، ٣٢٢، ٣٣٠

الوبيل Pernicious، ١٣٧، ١٥٥، ٢١٤
فلافوكينيز، ٢٢
فلوريد، ٦٠
٥ ــ فلورو يوراسيل، ١٢١، ١٤١
فوسفات
احتباسه، ٣٢١
رابط فوسفات، ٣٢٤، ٣٢٥، ٣٣٠
في الطعام، ٣٢٤، ٣٢٥
غير عضوي، في علاج فرط الكلس الدموي، ٢٦٩
فوسفاتيز قلوي، ٢٦٥، ٢٩٥، ٢٩٦
فوسفور مصلي، ٢٦٣
بعد استئصال الدرقية، ١١٤
فوسفوكينيز الكرياتنين creatinine phosphokinase (CPK)، ٥٢، ٢٢٢
فيب، انظر بيبتيد معوي منشط الأوعية VIP،
فيبوما vipoma، ٢٥١، ٢٥٥
فيتامين أ، انسمام به، ٢٥١، ٢٥٦ ــ ٢٥٧، ٢٦٤، ٢٦٥، ٢٦٧، ٢٦٩
فيتامين د، ٢٦٧ ــ ٢٦٩، ٣٢٠، ٣٢١، ٣٢٢، ٣٢٦، ٣٢٧، ٣٢٨، ٣٢٩، ٣٣٣، ٣٣٤
استقلابه، ٣٢١
اضافته الى الطعام، ٣٢٦، ٣٣٣
انسمام به، ١٣٧، ٢٥١، ٢٥٦ ــ ٢٥٧، ٢٥٩، ٢٦٤، ٢٦٧، ٢٦٩
عوزه، ٣٢٠ ــ ٣٢٢
فيتامين د ٢، ٣٢٦ ــ ٣٢٧
فيتامينات، تأثير هورمونات الدرقية على استقلابها، ٢٢
فيروسامايد، ٢٣٥، ٢٦٥، ٢٦٨
فينكريستين، ١٢٢
فينيتوين، ٣٨ ــ ٣٩
فينيل بيوتازون، ٢٥

ق

قبط يود radioactive iodine uptake (RAIU) ، ٢٨

تشخيص، في

فرط الدرقية، ١٥٥، ١٥٧

قصور الدرقية، ٢٢٠

حمل في أثناء، ٢٦

مرتفع، ٢٩

منخفض، ٣٠

قرحة هضمية، مرض، انظر تحت مرض

قصور البيومين دموي hypoalbuminemia ، ٢٤٧ ، ٢٧٣

قصور درقي hypothyroidism، ٣٥، ١٩٧ ــ ٢٣١ ، ٢٥١ ــ ٢٥٢ ، ٢٥٣

اثباته عن مريض يتناول تيروكسين من قبل، ٢٢٦

اختبار قبط اليود المشع له، ٢٤

أدوية مضادة الدرقية، بعد، ١٧٤

أسبابه، ١٩٩ ــ ٢١٠

استئصال الدرقية، بعد، ١٨١ ، ٢٠٣

أطفال، عند، ٢١٦

الأم، عند maternal ، ١٨٨

أولي primary، ٣٥، ٣٩، ٤٢ ، ١٩٩ ، ٢٢٠ ، ٢٢١

تشخيصه، ٢١٧ ــ ٢٢٢

تقصيه قبل الولادة prenatal screening ، ٣٧

ثانوي secondary ، ٣٥، ٣٩، ٤٠ ، ٤٢ ، ٢٠٠، ٢٠٩، ٢٢٠، ٢٢١

ثلثي tertiary ، ٢٠٠، ٢٠٩، ٢٢٠، ٢٢١

جراحة على المصابين به، ٢٢٨

داخل الرحم intrauterine ، ٢١٥

دون السريري subclinical ، انظر كامن، ٣٩

ضامر، ٢٩

ظهوره presentation، ١٩٨ ــ ١٩٩
ظواهره السريرية، ٢١٠ ــ ٢١٧
عرضي symptomatic، ١٩٨
كامن latent، ٣٩
محدث باليود، iodine-induced، ٢٠٥ ــ ٢٠٨
مسبب فرط كلس دموي، ٢٥١، ٢٥٢، ٢٥٣
معالجته، ٢٢٢ ــ ٢٢٦
معالجته بيود مشع، بعد، ١٧٢ ــ ١٧٥، ٢٠١ ــ ٢٠٣
معوض compensated، ٢٢٦
مؤقت transient، ٣٥
وليدي neonatal، ٣٧، ٦٠، ٢١٥
قصور دريقي hypoparathyroidism، ٣٠٠، ٣٠١، ٣٠٢، ٣٣٢
بعد استئصال الدرقية، ١٠٩، ١١٣، ١١٤
قصور (تدني) سكر دموي، ١٧٩، ١٨٠، ١٨٨، ٢٢٨
في سبات الوذمة المخاطية، ٢٢٨
قصور فوسفات دموي hypophosphatemia، ٢٦٣، ٢٩٦، ٣٢٥
قصور فوسفاتيز hypophosphatasia، ٢٦٠
قصور كظري hypoadrenalism، ٢٥٣
قصور كلس دموي hypocalcemia، ١١٤، ٣٠٠ ــ ٣٠٢، ٣٢٠، ٣٢٢، ٣٣٣، ٣٣٤
التهاب بنكرياس حاد، مع، ٢٤٦ ــ ٢٤٨
ظواهره السريرية، ٣٠١ ــ ٣٠٢
وليدي neonatal، ٢٧٦
قصور مغنيزيوم دموي hypomagnesemia، ٢٤٧، ٢٧٣، ٢٧٤، ٢٧٦، ٣٠١، ٣٣٤
وليدي neonatal، ٢٧٦
قلة المحببات granulocytopenia، ١٦٨، ١٧٢
قناة هضمية، الظواهر السريرية لها في :
فرط درقي، ١٤٥، ١٥١
قصور درقي، ٢١٣ ــ ٢١٤، ٢١٠

ك

كاتيكولامينات، ٢٢، ٢٣، ١٤٩، ١٥٣، ٢١٣

كاروتين دموي carotenemia، ٣٣

كالسيترول، انظر ١، ٢٥ ثنائي هيدركي فيتامين د

كالسيتونين، ٣٨، ١٣٢، ١٣٣، ٢٣٦، ٢٣٧، ٢٣٨

بلازمي، ١٣٣، ١٣٧، ١٤٣

زيادته، ١٣٧، ١٤٣

محتوى في مقاطع الغدة الدرقية، ١٣٦

مصلي، ٣٨

في تقييم المريض بالدراق، ٧٠، ٧٥

معالجة فرط الكلس الدموي، في، ٢٧٠

نمط الاصطباغ المناعي، ١٤٢، ١٤٣

كالسيفيدول، انظر ٢٥ ـــ هيدروكسي فيتامين د

كالسيوم

استتبابه Homeostasis، ٢٣٦ ـــ ٢٣٨

اغناء الطعام به، ٣٠٢، ٣٢٤، ٣٢٥

زيادة تناوله، ٢٥١، ٢٥٥ ـــ ٢٥٦

سوء امتصاصه، ٣٢١، ٣٢٢

مصلي، ٢٢٦١

في سرطان الدريقية، ٢٩٦

بعد استئصال الدرقية، ١١٤

وريد، اعطاؤه في، ١١٤

كبد، أمراضه، ٢٧، ٢٨، ٣٤، ١٣٧

كربونات ألومنيوم، ٣٢٤، ٣٢٥

كربونات كالسيوم، ١١٤، ٣٢٦، ٣٣٣

كلاء nephrosis، ٢٧، ٣٤، ٣٦، ٣٠٢

كلاس غضروفي chondrocalcinosis، ٢٣٩، ٢٤٣

كلاس كلوي nephrocalcinosis ، ٢٣٤ ، ٢٣٩ ، ٢٤٠ ، ٢٤١ ، ٢٥٦ ، ٢٦٨
كلية
تصفية اليوديد عن طريقها ، ١٣
حصى ، ٢٣٤ ، ٢٣٨ ، ٢٧٥
ظواهرها السريرية في :
فرط الدريقية ، ٢٣٩ ، ٢٤٠ ـــ ٢٤١ ـــ ٢٣٩
قصور الدرقية ، ٢١٤
هبوط كلوي ، ٢٥٣ ، ٢٦٠ ، ٢٦١ ، ٢٧٣ ، ٣٢٠ ـــ ٣٢٥ ، ٣٢٨ ، ٣٢٩
كلودرونات ، انظر ثنائي كلورميثيلين ثنائي ديفوسفونات
كلوريد كالسيوم ، ٣٢٠ ـــ ٣٣٣
كلوريد مصلي ، ٢٦٤
كوابح درقية thyroid inhibitors ، ٢٥
كودائين ، ٣٠٠
كورتيزول ، ٢١٧ ، ٢١٨
كورتيكوستيرو يدات ، ٢٣٨
في معالجة فرط الكلس الدموي ، ٢٦٩
كوليستيرول ، ١٩ ، ٥٢ ، ٢١٢ ، ٢٢٢
كومبازين ، ٢٩٩
كيس
خيشومي branchial ، ٤١٢
درقي ، ٢٢ ، ٤٩ ، ٧٨ ، ٧٩ ، ٩٦ ، ٩٩
تشخيصه برشف الابرة الدقيقة ، ٣٧٢ ، ٣٩٧ ، ٤١١
دريقي ، ٢٩٤
قناة درقية لسانية thyroglossal duct ، ٩٩ ، ٩٦ ، ٣٦٦
استئصاله ، ٣٦٦ ـــ ٣٦٩
تشيخصه برشف الابرة الدقيقة ، ٤١٢

ل

لازيكس، انظر فيروسامايد

لاكلوريدية Achlorhydria، ٢١٤، ٢١٥

لوجول Lugol's، محلول لوجول، ١٧٨، ١٦٩، ٣٤٠

لوكيميا (ابيضاض الدم)، ١٧٥، ٢٥٠، ٢٥٢

ليثيوم، ٢٥، ٦٠، ٢٠٨، ٢٥١، ٢٥٨

ليمفوما

درقي، ٣٩، ٥١، ٦٥، ١٠١

سبب فرط كلس دموي، ٢٥٠، ٢٥٢، ٢٧٠

ليناميرين linamarin، ٦٠

م

مارفان، مظهر شبيه، Marfanoid habitus ١٣٢، ٢٤٠، ٢٤٩

مالوكس maalox، ٣٢٥

مانع (منظم) حمل من السيتيرو يدات، ٢٦، ٣٤

مبعاد retractor، وضعه في استئصال الدرقية، ٣٤٥

مبيض، أورامه، ٢٤٩

متقدرات mitochondria، تأثير هورمونات الدرقية عليها، ٢٠، ٢١، ٣٢٦ متلازمة بيندريد Pendred's syndrome، ٦٢

متلازمة ت ٣ المنخفض Low T3 syndrome، انظر متلازمة سوي درقية معلول متلازمة حليب قلوي milk alkali syndrome، ٢٣٦، ٢٥٠، ٢٥٥ـ ٢٥٦، ٢٦١، ٢٦٤، ٢٦٧

متلازمة رسغ نفقي carpal tunnel syndrome، ٢١٦

متلازمة زولينجر اليسون Zollinger-Ellison syndrome، ٢٧٩، ٢٤٥

متلازمة سوي الدرقية المعلول euthyroid-sick syndrome، ٢٧، ٣٥، ٣٧، ٢١٨

متلازمة سيبيل Sipple's syndrome، انظر أورام صماء متعددة نوع ٢

متلازمة شميت Schmidt's syndrome، ٢١٦

متلازمة شيهان Sheehan's syndrome، ٢٠٩

متلازمة فيرمر، انظر أورام صماء متعددة نوع ١
متلازمة كلاء nephrotic syndrome ، انظر كلاء
متلازمة وجه وليامز ألفين الفاتن، انظر فرط كلس دموي غامض عند الرضع محررة
التيروترو بين thyrotropin releasing hormone (TRH) ، ١١، ١٢، ٢٥، ٢٦، ٢٧،
انظر اختبار محررة التيروترو بين
محور الوطاء ــ النخامية ــ الدرقية hypothalmic-pituitary-thyroid axis ، ١١، ٢٥،
١٩٩، ٢٠٠
تقييمه، ٣٩
مخمصة starvation ، ٢٧
مدر ثايازايد، انظر ثايازيد
مرحلة، تعيينها في سرطان الدرقية (staging)، ١٠٢
مرض أديسون Addison's disease ، ٢٥٣، ٢٧٠
مرض باجيت Paget's disease ، ٢٣٦، ٢٥٠، ٢٦٠، ٢٦٥، ٢٧٠
مرض بلامر Plummer's disease ، انظر دراق سمي متعدد العقيدات
مرض جريفز Graves' disease ، ٢٤، ٣٠، ١٤٨ ــ ١٥٠
أطفال، في، ١٨٩
تاريخه الطبيعي، ١٦٣
تشخيصه، ٣١، ٣٩، ٤٣، ٤٤، ٤٨، ٧١، ١٥٥
جلوبيولينات مناعية فيه، ٤٥
ظواهره غير الدرقية extrathyroidal، ١٦٥
معالجته، ١٦٧، ٢٠١ ــ ٢٠٣، ١٩٩

مرض حبيبومي granulomatous disease ، ٢٥١، ٢٥٨ ــ ٢٥٩
مرض درقي منيع الذاتية Autoimmune thyroid disease ، ٤٤، ١٤٨، ٢٠٠
اختبارات، ٤٤، ٤٥
مرض السكري، ٢٧، ١٩٩، ٢١٦، ٢٤٠، ٢٥٠
مرض الشريان التاجي، ٢٢٣

مرض قرحة هضمية، ٢٣٤، ٢٣٩، ٢٤٣ــ ٢٤٥، ٢٩٥، ٢٩٦، ٣٠٣
مرض كوشينج، ٢٠٩
مرض هاشيموتو Hashimoto's disease، ٢٧، ٣٦، ٤٢، انظر التهاب هاشيموتو الدرقي
مريض مسن، ١٨٥، ١٨٨، ٢٢٣، ١٧٢، ٢٥١، ١٧٧، ٢٠٢، ٢٢٥
مستقبلات receptors
أستروجين، ١١٥
أندروجين، ١١٥
كاتيكولامينات، مستقبلات بيتا، ٢٥، ٢١٣
موجهة درقية TSH، ١١٥، ١٤٠، ١٤٨، ١٧٠
هورمون الدرقية، ٢٠، ٦٢
هورمون الدريقية، ٢٣٧
مسحة، أسلوبها في خزعة رشف الابرة الدقيقة، ٣٨٣ــ ٣٨٧
مسخوم teratoma درقي، ٦٥، ٩٦، ٩٨
خبيث، ٩٦، ٩٨
مضاد الأستروجين، ٢٨٧، ٢٩٩، انظر تاموكسافين
مضادة الكرية البيضاء البشرية (HLA) human leukocytic antigen، ١٤٩
معالجة جراحية، انظر استئصال الدرقية واستئصال الدرقية أيضاً
دواعي استعمالها في الدراق، ٧٩
في فرط الدرقية، ١٧٧
معالجة شعاعية
ايذاء الدرقية بواسطتها، ٦١، ١٧٥
خارجية لمعالجة سرطان الدرقية، ١٢٠، ١٤٠
سبب في سرطان الدرقية، ٦١، ٨٥، ٨٧، ٨٩
معالجة طبية للدراق، ٧٧
معالجة كيماوية لسرطان الدرقية، ١٢١، ١٤١
معالجة بهورمون الدرقية، ٢٧٧
استئصال الدرقية، بعد، ١١٤

سرطان الدرقية، ١١٤، ١٤٠
قصور الدرقية، ٢٢٢ — ٢٢٦
مضاعفاتها، ٢٢٣ — ٢٢٦
معاوضة، ٧٧، ١١٨، ١١٩
معالجة باليود المشع
سبب في حدوث قصور درقي، ١٩٩، ٢٠١ — ٢٠٣
سرطان الدرقية، ١١٠، ١١٨، ١٤٠
فرط الدرقية، ١٧٢
مضاعفاتها، ١٧٣
موانع استعمالها contraindications، ٢٨٨
معقم disinfectant، يحتوي يود أ، ٢٠٨
مغص كلوي، ٢٤١، ٣٠٣
مغنيزيوم، احتباسه، ٣٢١
مفرط درقياً معلول hyperthyroid، ٣٣
مكون (مولد) دراق goitrogen، ٦٠، ٦١، ٦٧، ٧٧، ٢٠٠، ٢٠٨
ملح ميودن iodized salt، ٥٨، ٧٦
منبه درقي طويل المفعول long acting thyroid stimulator (LATS)، ٤٥، ١٤٩
منتجات الألبان، الافراط في تناولها، ٢٥١، ٢٥٥ — ٢٥٦
منسب ت ٤ الحر free thyroxine index، ٣٠، ٣١، ٣٦، ٣٧
في تشخيص فرط الدرقية، ١٥٥
في تشخيص قصور الدرقية، ٢١٧ — ٢١٨
في تقييم مريض الدراق، ٦٩
منظمة الصحة العالمية، تصنيفها :
أورام الدرقية، ٦٥، ٦٧
دراق، ٥٧
منظمة الصحة عبر أمريكا، تصنيف الدراق المتوطن، ٥٩
منعكس وتر أخيل Achilles tendon reflex، ٥٢، ٢١٦، ٢٢٢

موجهة درقية thyroid stimulating hormone (TSH)، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ٢٣، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٩، ٢٠٥، ٤٠، ٢٠٧
اختبار كبت الموجهة الدرقية، انظر تحت اختبار
فرط افرازها، ٤٠
مصلية، ٤٠
في تشخيص فرط الدرقية، ١٥٥
في تشخيص قصور الدرقية، ٢١٨
في تقييم مريض الدراق، ٦٩، ٧١
قياسها، ٣٩
معالجة بكبت الموجهة الدرقية TSH suppressive therapy، ١١٠، ١١٤
استئصال الدرقية، بعد، ١١٤، ١١٩
سرطان الدرقية، ١١٤، ١١٩، ١٤٠
ميثرامايسين، في معالجة فرط الكلس الدموي، ٢٦٩
ميثيمازول، ٢٥، ٧٨، ٢٠٤
ميثوتريكسات، ١٢١، ١٤١
ميلانتا mylanta، ٣٢٥

ن

نادولول nadolol، ١٨٠
نتوءات fronds
تعيين النتوءات التنسجية الحميدة في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٣٢ — ٤٣٦
تعيين النتوءات الحليمية في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٣٢، ٤٣٤، ٤٣٥
نخامية، ١٩٩، ٢٠٠، ٢٠٩، ٢١٥، ٢٤٠، ٢٤٨، ٢٤٩، انظر محور الوطاء — النخامية — الدرقية
أورام، ٣١، ٤٠، ١٩٩، ٢٠٠، ٢٠٩، ٢١٥، ٢٤٠، ٢٤٨، ٢٤٩
ظواهرها السريرية في قصور الدرقية، ٢١٥
عوز، ٣٩

غدوم، ٢٠٠، ٢٠٩
نخر وغرغرينا نتيجة التكلس Calciphlaxis ، ٣٢٣
ندرة المحببات Agranulocytosis ، ١٦٨ ، ١٧٢
نزع اليود deiodination ، ١٥ ، ١٦ ، ١٧ ، ٢٠٢
نزع يودينيز، عيب deiodinase, defect in ، ٦١ ، ٢٠٨ ، ٢٠٩
نزع يودينيز— ٥، ٢٠
نزع يودينيز— ٥، ٢٠
نسبة استقلابية أساسية (Basal metabolic rate (BMR ، ٢١ ، ٥١ ، ٢٢٢
نسبة رشح كبيبي (glomerular (GFR ، ١٣ ، ٢١٤ ، ٣٢١
نشوء الغدة الدرقية ، ١٠
نقرس gout ، ٢٣٩ ، ٢٤٣ — ٢٤٤ ، ٢٥٠
نقرس كاذب pseudogout ، ٢٣٩ ، ٢٤٣ — ٢٤٤ ، ٢٥٠
نوبة درقية (thyroid storm (crisis ، ٢٤ ، ١٧٩ ، ١٨٩
نوبة فرط كلس دموي hypercalcemic crisis ، ٢٤٦ ، ٢٦٧ — ٢٦٨ ، ٢٨٩
نيترو بروسايد، ٣٤١
نيوميركازول، انظر كاربيمازول.

هـ

هبوط القلب الاحتقاني congestive heart failure ، ٩٨ ، ١٥٧ ، ٢١١ ،
هستامينيز، ١٣٢
هستولوجيا سرطان الدرقية، ١٠٢
هورمون الدرقية
استقلابه، ١٦ — ٢٠، ٢٠٥ — ٢٠٧
اطلاقه release ، ١٥
افرازه، ١٣ ، ٢٠٥ ، ٢٠٧
انتاجه، ١٣
تأثيره على :

أنسجة محيطية، ٥١، ٢٠٠، ٢٠٩
عمليات استقلابية، ٢٠
تنسيقه modulation of، ٢٣
تنظيمه، ٢٠٥ ـــ ٢٠٧
حران refractoriness الأنسجة له، ٦٢، ٢٠٠، ٢٠٩
خارجي المنشأ exogenous، ٢٩
خزنه، ١٥
مصلي
مرتفع، ٣١
منخفض، ٣٥
قياسه، ٣٠
مقاومة محيطية له peripheral resistance، ٦٢، ٢٠٠، ٢٠٩
هورمون الدريقية، ٢٣٦، ٢٣٧، ٢٣٨، ٢٥٢، ٢٥٣، ٢٥٤، ٢٥٦، ٢٥٧، ٢٥٩
خلل في نكوصه impaired degradation، ٣٢١، ٣٢٢
مصلي
زيادته، ٣٢٣
مقايساته، ٢٦١، ٢٦٢، ٢٦٣
مقاومة الجهاز الهيكلي له، ٣٢١، ٣٢٢
هورمون القشرة الكظرية Adrenal cortical hormone، ٢١٥، ٢١٦
هورمون النمو، ٢١٥، ٢٣٨، ٢٥٤
هيدروكسيد الومنيوم، ٣٠٢، ٣٢٤، ٣٢٥
هيدروكسي برولين بولي، ٢٦٥
٢٥ ـــ هيدروكسي فتيامين د ٣، ٢٣٧، ٣٢٢، ٣٢٦، ٣٢٧، ٣٢٨
١ ـــ هيدروكسيليز (١ ـــ ألفا)، ٢٣٧، ٣٢١، ٣٢٥، ٣٢٦، ٣٢٨
٢٤ ـــ هيدروكسيليز، ٣٢٨
هيدروكورتيزون، ١٩٠، ٢٢٥، ٢٢٨، ٢٥٩، ٢٦٧

و
واسم سرطان الدرقية Thyroid tumour marker ، ١٦ ، ٣٨، ١٢٢ ، ١١٢
وتر صوتي ، شلله ، ١١٢ ، ٢٩٥ ، ٢٩٦
وذمة edema ، ٢١٠
وذمة مخاطية myxedema
ذكاء، ٢١٠
محدثة باليود، ٢٤، ٧٨ ، ٢٠٨
أمام الساق pretibial ، ١٥٠ ، ١٥٢ ، ١٥٦ ، ١٦٧، ١٨٨ ، ١٨٩
أولية primary، ٤٠

ورم
الإنسولين insulinoma ، ٢٤٠
تيروتروف نخامي، ٣١
الجاسترين gastrinoma ، ١٣٧ ، ٢٤٠، ٢٥٥
خلية جزيرية، ٢٤٨ ، ٢٤٩
خلية حرشفية squamous cell tumour ، ٢٥٢
خلية بلازما plasmacytoma ، ٩٦، ١٠١
درقي
تصنيفه، ٦٥ ، ٦٦
جريبي، ٩٤
تشخيصه في رشافات الابرة الدقيقة، ٤١٣ــ ٤١٧
حميد، ٩٤، ٩٥، ٩٦
خبيث ، ٩٩
خلية هيرتل Hurthle cell ، تشخيصه في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٢٢ ، ٤٢٦
خلية ورمية oncocytic ، انظر خلية هيرتل، تحت ورم، ٦٥
غدوم، انظر درقي، غدوم
غير ظهاري nonepithelial ، ٦٥

معالجة شعاعية، بعد، ١٧٣، ١٧٥
نقيلي، ٩٦، ١
دريقي، ٢٣٤، ٢٨٥، ٢٨٦، ٢٨٩، ٢٩١، ٢٩٤، ٢٩٥، ٢٩٦، ٢٩٧، ٢٩٩
تحديده، ٢٧٧ ــ ٢٨٣
خلف القص، ٢٨٩
في المنصف، ٢٨٥، ٣٠٣
مواقعه، ٢٨٤، ٢٨٥، ٣٠٣
دهني (شحمي) lipoma، ٢٤٠، ٢٤٩، ٢٩٤
عابي دريقي parathyroid hamartoma، ٢٩٤
عصبي neuroma، ٢٤٠، ٢٤٨، ٢٤٩
كظري، ٢٤٩
القواتم pheochromocytoma، ١٣١، ١٣٢، ٢٤٠، ٢٤٨، ٢٤٩، ٢٤٥، ٣٤١
مبايض، ٢٤٠، ٢٤٩
نخامي، ٣١، ٤٠، ١٦٢، ٢٠٠، ٢٠٩، ٢٤٠، ٢٤٨، ٢٤٩
نقوي، myeloma، ٢٤٠، ٢٥٠، ٢٦٩، ٢٧٠،
متعدد، ٢٥٠، ٢٥٢، ٢٦٥، ٢٦٦، ٢٦٧
وعائي بطاني خبيث درقي، hemangioendothelioma، ٦٥
ورم، غرس في مسار الابرة، ٩٤، ٣٩٣
وريد درقي أوسط، ٣٤٥، ٣٤٧
وريد درقي سفلي، ٣٤٩
وطاء، انظر محور الوطاء النخامية الدرقية
ولادة مبكرة premature، ١٨٨
وليد neonate، تقصي قصور الدرقية عند، ٣٦، ١٩٨
وهن عضلي و بيل myasthenia gravis، ١٥٤

ي

يوريميا، ٢٧، ٢٦٠، ٣٢٢، ٣٣٤

يود iodine
استقلابه، ٢٠٥ ــ ٢٠٧
تناسقه modulation ، ٢٤
زيادته، ٢٤، ٢٩، ٦٠، ١٩٩، ٢٠٥، ٢٢١،
عوزه، ٥٧ ــ ٦١
معدل المدخول اليومي، ١٣
يودنة عضوية organic iodination ، ١٤
يودوتيرونينات iodothyronines
تكوينها، ١٥
نقلها، ١٦
يوديد iodide
احتجازه trapping من قبل الدرقية، ١٣ ، ٢٠٨
استقلابه، ١٣
اضافته الى الطعام، ٧٦، ٥٨، ٢٢١
افراغه excretion ، ٢٢١
أكسدته، ١٤، ٢٠٥ ــ ٢٠٧
تصفيته clearence عن طريق الكلية، ١٣
زيادته، ١٢، ٢٤، ٦٠، ١٩٩، ٢٠٥ ــ ٢٠٧
عبوره، عوز في العبور، ٦١
عضونته organification ، ٢٠٥ ــ ٢٠٧
عوزه، ١٢، ٦٧، ٢٠٠، ٢٠٨
معالجة فرط الدرقية به، ١٨٨
يوديد البوتاسيوم، ١٧٨، ١٨٨، ٢٠٨

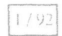


رقم الإيداع لدى المكتبة الوطنية
(٣٦٠/ ٦/ ١٩٩٠)

التنضيد والمونتاج : مطبعة الجامعة الأردنية

الطباعة والمونتاج والإخراج النهائي : شركة الشرق الأوسط للطباعة/ ماركا الشمالية

University of Jordan Publications
Deanship of Academic Research





ENDOCRINE SURGERY of the THYROID and PARATHYROID GLANDS

ORLO H. CLARK, M.D.

Translated By

Dr. Ahmad Sheik Sroujiyyah



Amman - Jordan

1413 AH / 1992